

**DIE THERAPIE DER PROGRESSIVEN SYSTEMISCHEN
SKLERODERMIE AN DER DERMATOLOGISCHEN
UNIVERSITÄTSKLINIK MÜNCHEN
(1970 - 1980)**

NIKOLAUS HOSEMANN

1985 ⁶

*Less
München*

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

Direktor: Prof. Dr.med. Dr.h.c. O. Braun-Falco

Die Therapie der progressiven systemischen Sklerodermie
an der Dermatologischen Universitätsklinik München
(1970 - 1980)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Nikolaus Hosemann

aus

Nordhorn

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Chr. Luderschmidt
Mitberichterstatter: Prof. Dr.Dr.h.c. O. Braun-Falco
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.06.1986

Meinen Eltern und Lehrern

gewidmet

INHALTSÜBERSICHT

Seite

A. EINLEITUNG

1. Allgemeine Einleitung	1
2. Pathogenese	1
3. Klinik und Systematik	2
4. Verlauf und Prognose	9
5. Therapie und Fragestellung	9
6. Therapieformen	12

B. METHODEN

1. Diagnostische Methoden	18
2. Bewertung	23

C. ERGEBNISSE

1. Gesamtüberblick	33
2. Sklerodermie-Typen	36
3. Therapieformen	65

D. BESPRECHUNG UND ZUSAMMENFASSUNG

67

E. LITERATURVERZEICHNIS

74

A. EINLEITUNG

1. Allgemeine Einleitung

Die progressive systemische Sklerodermie ist eine generalisierte Erkrankung des Bindegewebes. Die Ätiologie ist unbekannt, allerdings scheinen initiale Gefäßveränderungen, immunologische und entzündliche Reaktionen sowie gestörte Regulationsmechanismen des Bindegewebstoffwechsels von besonderer Bedeutung zu sein. Als hauptsächlich pathogenetische Faktoren müssen Veränderungen des Gefäßsystems und eine Vermehrung des kollagenen Bindegewebes in Haut und viszerale Organen berücksichtigt werden.

Die Akrosklerodermie, die proximal ascendierende Sklerodermie und die Stammsklerodermie bilden das Spektrum der progressiven systemischen Sklerodermie. Die Klassifikation in diese drei Typen und der Verlauf, der durch die Aktivität charakterisiert wird, bestimmen das therapeutische Vorgehen.

2. Pathogenese

Für die Pathogenese der PSS werden drei relevante Hauptfaktoren diskutiert:

2.1 Sklerodermie als Gefäßstörung

Im Anfangsstadium stehen Veränderungen an den kleinen Gefäßen im Vordergrund, wobei den fibromuzinösen Intimaablagerungen besondere pathogenetische Bedeutung zukommen soll (8, 13, 21, 36). Die gestörte Reaktivität der Blutgefäßwände auf Kälte oder emotionelle Reize führt zu einer gestörten peripheren Mikrozirkulation und schließlich zu Gefäßwandveränderungen vornehmlich der mittleren und kleinen Gefäße (70, 75).

Es gibt keinen gesicherten Anhalt dafür, daß die Gefäßstörungen die primäre oder einzige Ursache für die pathologischen Befunde sind (44).

2.2 Sklerodermie als Bindegewebsstörung

Den initialen Gefäßveränderungen folgt ein ödematöses Stadium mit einer Vermehrung der Interzellulärsubstanz, disseminierten und/oder perivaskulären zellulären Infiltraten (32, 33, 34, 49). Daran schließt sich eine sklerotische Phase, die durch Hautatrophie und Fibrosierung gekennzeichnet ist (13, 60, 65). Unklar ist, ob es sich bei der gestörten Kollagenbiosynthese um primäre oder sekundäre Veränderungen handelt (62, 68, 115).

2.3 Sklerodermie als immunologische Störung

Bei Sklerodermie-Kranken werden häufig immunologische und entzündliche Phänomene nachgewiesen. Antinukleäre Antikörper (ANA) werden bei 80 % der Erkrankten gefunden. Die Klärung der pathogenetischen Bedeutung dieser immunologischen Veränderungen steht bis heute aus. Von zahlreichen Sklerodermieforschern werden diese Reaktionen für Epi-Phänomene gehalten (57, 79, 93, 107).

Neuere Arbeiten versuchen, die Hauptrichtungen zu einer Hypothese zu verschmelzen. So wird die Sklerodermie als eine Erkrankung des gefäßführenden Bindegewebes angesehen, die von entzündlichen Phänomenen begleitet sein kann (6, 119). Veränderungen am Gefäßendothel folgt eine gestörte Kollagensynthese, die zu einer Fibrose des Bindegewebes führt.

Auch wird ein übergeordneter "Faktor" vermutet, der die zelluläre und humorale Immunabwehr aktiviert (32). Die immunologische Reaktion soll dann Gefäßschäden und Bindegewebsveränderungen mitbedingen.

3. K l i n i k u n d S y s t e m a t i k

Die progressive systemische Sklerodermie kann in unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen vorkommen, deren Berücksichtigung für die Prognose und Therapie wesentlich ist. So werden klinisch drei Typen unterschieden (8, 13, 53).

3.1 Akrosklerodermie (Typ I)

Hauptsymptome der Akrosklerodermie sind die Raynaud-Symptomatik und die periphere Sklerose der Haut. Das Krankheitsbild wird von den funktionellen Gefäßstörungen bestimmt, die bei fast allen Patienten auftreten: Spasmen der Digitalarterien führen zu Ischämie (25, 90). Auslösende Faktoren können sowohl Kälte als auch psychischer Streß (gesteigerter Sympathotonus) sein. Frauen zwischen 20 und 40 Jahren sind am häufigsten davon betroffen.

Die Raynaud-Symptomatik ist klinisch dadurch charakterisiert, daß es in der ersten Phase zum Abblassen eines oder mehrerer Finger kommt, dem eine Blau-Rot-Verfärbung der entsprechenden Areale folgt. In der dritten Phase stellt sich eine schmerzhaft reaktive Hyperämie ein mit anschließendem Übergang in normales Hautkolorit. Die Anfälle können Minuten bis Tage dauern und sind meist von starken Schmerzen und Parästhesien der Fingerendabschnitte begleitet (41).

Bei langandauernder Raynaud-Symptomatik treten trophische Störungen und Nekrosen der Fingerkuppen auf. Die Heilung dieser typischen Fingerkuppennekrosen erfolgt erst nach Wochen oder Monaten unter Ausbildung eines trichterförmigen Närbchens. Es kann zum protrahierten Einschmelzen der Endphalangen kommen, wobei sich die Fingernägel in solchen Fällen über die verkürzten Kuppen verkrümmen. Diese Erscheinungen sind wichtige Parameter für die Diagnose. Zusammen mit der Raynaud-Symptomatik stellen die Kuppennekrosen eine schmerzhaft Allgemeinbeeinträchtigung für den Patienten bei Typ I-PSS dar.

Die Akrosklerodermie beschränkt sich in ihrer Ausbreitung meistens auf die Hände. Zur Diagnosestellung der Typ I-Sklerodermie muß zwischen Fingergrundgelenken und Handgelenk eine Sklerosierung deutlich ausgeprägt sein. Darüber hinaus kommt es regelmäßig zum Befall der Haut an Hals und Gesicht, der schließlich an der Verkleinerung des Mundes und der Sklerosierung des Zungenbändchens diagnostiziert werden kann.

Häufig sind mit der Akrosklerodermie Teleangiektasien und Pigmentverschiebungen (Hypo- und Hyperpigmentierungen) verbunden.

Organbeteiligungen bei der Typ I-Sklerodermie sind weniger häufig. gelegentlich ist die Ösophagusmuskulatur und seltener das Lungenparenchym mitbefallen. In der Regel werden keine Entzündungszeichen in Blut und Gewebe gefunden.

Tabelle 1: Kriterien zur Diagnosestellung der Akrosklerodermie (Typ I)

Leitsymptome: Raynaud-Symptomatik

Sklerodaktylie

Hautsklerosierung deutlich zwischen
Fingergrund- und Handgelenk

Fingerkuppennekrosen

Pigmentverschiebungen

Teleangiektasien

Begleitsymptome: Arthropathien

Organsklerosierung

3.2 Proximal aufsteigende Sklerodermie (Typ II)

Die proximal aufsteigende Sklerodermie beginnt wie die Akrosklerodermie peripher mit einer Raynaud-Symptomatik. Der weitere Verlauf wird jedoch kompliziert durch eine von peripher auf die Extremitäten und den Stamm übergreifende Sklerosierung von Korium und subkutanem Fettgewebe. Im Unterschied zur Akrosklerodermie muß bei der Typ II-Sklerodermie die Sklerosierung deutlich oberhalb des Handgelenks lokalisiert sein.

Bei ausgeprägtem Befall führen Induration und Atrophie zu schmerzlosen Gelenkkontrakturen, welche die Beweglichkeit der Finger oft stark einschränken. Nicht selten findet man Ulzera und Fingerkuppennekrosen an den Endphalangen.

Im Gesicht bewirkt die straffe Atrophie eine Aufhebung des natürlichen Faltenreliefs. Die mimischen Bewegungen der Gesichtsmuskeln sind erheblich vermindert (Maskengesicht). Die Nase wird spitz, die Mundöffnung verkleinert sich (Mikrostomie). Eine Verhärtung und Verkürzung des Zungenbändchens tritt auf.

Bei der proximal aszendierenden Sklerodermie gehören außerdem Störungen der Schweißsekretion, De- und Hyperpigmentierungen, Teleangiektasien und Kalzifikationen zum klinischen Bild. Neben den durch Hautstraffung bedingten Flexionskontrakturen kommt es häufig zu direktem Gelenkbefall. Die Beschwerden ähneln denen bei Polyarthritiden und führen zu schmerzhafter Bewegungseinschränkung.

Infolge der generalisierten bindegewebigen Veränderungen kommt es meist zu einer ausgeprägten viszeralen Symptomatik (14, 23, 81). Am häufigsten tritt eine gastrointestinale Beteiligung in Form einer Ösophagus-Dysfunktion auf. Atrophie und Degeneration des Muskelmantels, seltener Fibrose der glatten Muskulatur, reduzieren die Ösophagusmotilität besonders in den distalen Abschnitten. Man findet eine Atonie mit herabgesetzter oder fehlender Peristaltik, welche sich als Dysphagie und gastro-ösophagealer Reflux klinisch bemerkbar macht (91, 117).

Das Fehlen subjektiver ösophagealer Symptome schließt jedoch einen fortgeschrittenen Befall der Speiseröhre nicht aus (23, 38).

Die zweithäufigste systemische Manifestation bei proximal aszendierender Sklerodermie ist eine Beteiligung der Lungen, die klinisch als Dyspnoe oder Husten imponiert. Interstitielle fibrotische Veränderungen sind für restriktive Ventilations- und Diffusionsstörungen verantwortlich (28, 31, 105). Auch kann sich ein Cor pulmonale ausbilden (112, 121).

Schwere Krankheitsverläufe schränken den Allgemeinzustand der Patienten stark ein. Dazu kommen die psychische Belastung durch die äußere Entstellung und die erschwerte Nahrungsaufnahme bei Dysphagie.

Die proximal aszendierende Sklerodermie liegt öfter in der entzündlichen als in der nicht entzündlichen Form vor.

Tabelle 2: Kriterien zur Diagnosestellung der proximal aszendierenden Sklerodermie (Typ II)

Leitsymptome: Sklerodaktylie und Gelenkkontrakturen

Hautsklerosierung deutlich oberhalb
des Handgelenks

Fingerkuppennekrosen

Raynaud-Symptomatik

Gesichtssklerosierung mit Mikrostomie

Pigmentverschiebungen

Teleangiektasien

Kalzifikationen

Arthropathien

Begleitsymptome: Dysphagie und gastro-ösophagealer
Reflux

Interstitielle Lungenfibrose

3.3 Stammsklerodermie (Typ III)

Die Stammsklerodermie nimmt ihren Ursprung am Rumpf. Die Sklerosierungen können sich von hier in kurzer Zeit zentrifugal nach distal ausbreiten und führen bisweilen sekundär zu einer Raynaud-Symptomatik. Der Verlauf der Stammsklerodermie kann durch eine Polyarthritits kompliziert sein. Entzündlich rheumatoide Veränderungen führen bei vielen Patienten zu stark schmerzhaften Bewegungseinschränkungen der Gelenke.

Von allen Sklerodermie-Typen weist die Stammsklerodermie die häufigste Beteiligung innerer Organe auf (14, 23, 81). Ösophagus-Dysfunktion (Dysphagie, gastro-ösophagealer Reflux) und interstitielle Lungenfibrose (Dyspnoe, Husten) sind am zahlreichsten

vertreten. Seltener wird eine Sklerodermie-Niere sowie eine Herz- bzw. Skelettmuskelbeteiligung gefunden. Bei Nierenbefall kommt es in erster Linie zu Basalmembran-Duplikaturen der Glomerula und zu einer Sklerosierung der Mesangien (87). Später werden typische Gefäßveränderungen der Interlobulararterien gefunden, denen schließlich eine nephrogene Hypertonie folgen kann (82, 95). Am Herzen ist es fraglich, ob die fleckige Myokardfibrose die Ursache der Herzinsuffizienz darstellt (26, 56, 101).

Häufig wird auch die quergestreifte Skelettmuskulatur in den Krankheitsprozeß miteinbezogen (39). Eine Begleitmyositis ist bei fast allen Typen der progressiven systemischen Sklerodermie zu verzeichnen. Sie wird in über 80% der Fälle gefunden. Seltener sind Fälle von Poly- oder Panmyositis (22, 30).

Der Verlauf der Stammsklerodermie kann in den meisten Fällen als aggressiv-progredient bewertet werden. Das schnelle Fortschreiten der Hautsklerosierung und der rasche Befall innerer Organe sind für die schlechte Prognose der Typ III-Sklerodermie entscheidend. Terminalen Stadien liegt in der Regel eine progrediente Lungenfibrose sowie eine Herz- und Niereninsuffizienz zugrunde, die in ein Herzversagen oder eine Urämie einmünden (82, 95).

Die Stammsklerodermie liegt zumeist mit Entzündungszeichen in Blut und Gewebe vor.

Tabelle 3: Kriterien zur Diagnosestellung der Stammsklerodermie (Typ III)

<u>Leitsymptome:</u>	Stammsklerosierung
	Hautsklerosierung deutlich oberhalb des Handgelenks
	Arthropathie
	Dysphagie und gastro-ösophagealer Reflux
	Interstitielle Lungenfibrose
	Nieren-, Herz- und Skelettmuskel- veränderungen
<u>Begleitsymptome:</u>	Sklerodaktylie
	Raynaud-Symptomatik
	Gesichtssklerosierung
	Pigmentverschiebungen
	Teleangiektasien

Diagnose und Typisierung der Sklerodermie erfolgen nach klinischen Kriterien (13, 40, 53, 119). Dabei ist das Kardinalsymptom die Sklerosierung der Haut. Die diagnostische Einordnung von Patienten mit Raynaud-Symptomatik kann schwierig sein, wenn keine deutliche Sklerosierung der Haut ausgebildet ist (29).

Die Diagnose der Hautveränderungen wird auch durch interne Untersuchungen abgesichert. Spezifische Veränderungen an Magen-Darm-Trakt, Lunge, Herz oder Nieren können zur Diagnosestellung beitragen (13). Der Nachweis einer Sklerosierung der Haut nimmt jedoch die primäre Stellung in der Diagnostik der progressiven systemischen Sklerodermie ein.

4. Verlauf und Prognose

Nach der Diagnosestellung kommt der Bestimmung der Krankheitsaktivität entscheidende Bedeutung zu. Sie ist durch den Verlauf der Erkrankung charakterisiert, der durch klinische Parameter determiniert wird (z.B. Zunahme der Hautsklerosierung, Verschlechterung der vaskulären und viszeralen Symptomatik, Zunahme der Bewegungseinschränkungen der Gelenke). Dabei ist zu beachten, daß die klinischen Funktionsparameter nach Möglichkeit immer in der gleichen Jahreszeit bestimmt werden, um vergleichbar zu sein. Die Inzidenz der Raynaud-Symptomatik und der Digitalulzera gibt nur verglichen mit den entsprechenden Monaten des Vorjahres Aufschluß über eine Verbesserung oder eine Progredienz des Leidens.

Leider stehen zur Beurteilung der Aktivität und somit des Verlaufs keine objektiven Parameter der kutanen Veränderungen zur Verfügung. Man muß sich auf die Angaben des Patienten stützen.

Die Krankheitsaktivität ist in der Regel aber nicht notwendigerweise an die Entzündung in Blut oder Gewebe gekoppelt.

Die Prognose hängt von der Aktivität und dem Sklerodermietyp ab (97). Sie wird von der Akrosklerodermie (Typ I) zur Stamm-sklerodermie (Typ III) hin schlechter (73). Komplikationen, die durch Fibrosierung der inneren Organe bedingt sind, bestimmen in der Regel die Prognose.

5. Therapie und Fragestellung

Die progressive systemische Sklerodermie ist eine progressive chronische Erkrankung, die in unterschiedlichen Phasen abläuft und vor allem im progredienten und entzündlichen Stadium einer Dauertherapie bedarf. Das gezielte therapeutische Vorgehen setzt eine verlaufsbezogene diagnostische Einordnung der Krankheit voraus.

Topographischer Hautbefall, Vasomotorik, viszerale Mitbeteiligung, Entzündungszeichen und Krankheitsaktivität bestimmen im einzelnen die Therapie. Aus der Vielschichtigkeit pathogenetisch relevanter Faktoren ergibt sich eine im guten Sinne polypragmatische Einstellung

in der Therapie, die bei der Festlegung therapeutischer Maßnahmen die im Einzelfall als wesentlich erkannten pathogenetischen Faktoren als Leitprinzip berücksichtigt. Wesentlich ist dabei besonders die gestörte Vasomotorik, die arthritisch-rheumatischen Gelenkbeschwerden, die Entzündungsreaktionen mit immunologischen Begleitphänomenen im Blut sowie die erhöhte Kollagenbiosynthese (61, 113).

Die entzündlich-proliferativ verlaufenden Formen sind am ehesten mit entzündungshemmenden und in die Kollagensynthese eingreifenden Medikamenten zu beeinflussen (3-6, 11, 50). Da bei der Akrosklerodermie funktionelle Störungen der Vasomotorik und der Mikrozirkulation im Vordergrund stehen, wird bei diesem Erkrankungstyp eine rheologische Therapie empfohlen (3, 11, 18, 53).

Vielfach werden auch Therapieformen kombiniert angewandt (6, 7). Eine begleitende Therapie ist bei allen Sklerodermie-Typen unerlässlich (13, 53, 120). Das Wohlbefinden der Patienten kann dadurch gesteigert werden.

Im folgenden Teil sollen die zur Behandlung der Sklerodermie anstehenden wichtigsten Medikationen besprochen werden. Die Tabelle 4 verschafft Übersicht über die Therapiemöglichkeiten bei der progressiven systemischen Sklerodermie.

Tabelle 4: Therapiemöglichkeiten der progressiven systemischen Sklerodermie

Entzündungshemmende und antiproliferativ-wirksame Therapie

D-Penicillamin
Glukokortikosteroide
Penicillin und andere Antibiotika
Zytostatika
Andere Therapien

Hormonelle Therapie

Mineralosteroide
Gestagene
Andere Therapien

Rheologische Therapie

Niedermolekulares Dextran
Vasoaktive Substanzen
Andere Therapien

Begleittherapie

Hautpflege
Physikalische Maßnahmen

6. Therapieformen

6.1 Entzündungshemmende und antiproliferativ-wirksame Therapie

6.1.1 D-Penicillamin

Die Therapie mit D-Penicillamin (DPA, Metalcaptase^R) wird initial bei den entzündlichen Formen der Sklerodermie empfohlen (49, 76, 92, 122). Bei länger bestehender Erkrankung scheint DPA nur wenig wirksam zu sein (37). Das Medikament wird heute niedrig mit einer Dosis von 125 mg/Tag begonnen. Alle 4 Wochen wird um die gleiche Dosis erhöht, bis eine Erhaltungsdosis von 750-900 mg/Tag erreicht ist.

Mit DPA wird auch die Kollagenbiosynthese beeinflusst (115). Durch Hemmung der Kollagensynthese wurde über Besserung der Haut- und Gelenkbefunde, sogar über Abnahme von Lungenfibrose berichtet (4, 20, 83, 84). In anderen Fällen beobachtete man einen Stillstand im Krankheitsverlauf (109). Umstritten ist die DPA-Therapie wegen der nicht unerheblichen Nebenwirkungen. Dazu zählen Nierenschäden, Knochenmarksdepression, Hautreaktionen und Störungen des Magen-Darm-Trakts.

6.1.2 Glukokortikosteroide

Nur bei entzündlich verlaufenden Typ II- und Typ III-PSS-Formen mit immunologischen Begleitphänomenen (erhöhte BKS, Leukozytose, Hypergammaglobulinämie, hochtitrige ANA) sollte eine Therapie über Wochen und Monate mit niedriggestellten Glukokortikoiden durchgeführt werden (19, 49). Die Erhaltungsdosis sollte 20 mg Prednisolon oder Methylprednisolon (Ultralan^R, Decortin H^R, Urbason^R) nicht überschreiten. In jedem Falle sind Kontrolluntersuchungen angezeigt, da auch gegenteilige Effekte wie zunehmende Sklerosierung möglich sind.

6.1.3 Penicillin und andere Antibiotika

Penicillin wird oft als erstes Therapeutikum eingesetzt. Der Wirkungsmechanismus ist unklar. Allerdings sollen Metabolisierungsprodukte des Penicillins (D-Penicillamin) für eine Verbesserung der Haut- und Gelenksymptomatik verantwortlich sein (6, 13, 53, 120). Das Medikame

wird über mehrere Tage als Infusion verabreicht (10 Mill. Einheiten pro Tag).

Umstritten ist auch der therapeutische Wert von Salazosulfapyridin (Azulfidine^R) in der Dosierung von 2-5 g/Tag (17, 27, 108).

6.1.4. Zytostatika

Bei aggressiv-progredienten Sklerodermieverläufen, die durch Glukokortikosteroide nicht zu beeinflussen waren, wird gelegentlich die Verabreichung von Zytostatika empfohlen (49). Verwendet werden Cyclophosphamid (Endoxan^R) in einer täglichen Dosierung von 100-200 mg sowie die Purinantagonisten Azathioprin (Imurek^R) und 6-Mercaptopurin. Die beiden letztgenannten Substanzen werden in ihrer Wirkung jedoch etwas schlechter bewertet als Cyclophosphamid. Als Nebenwirkung von Cyclophosphamid können Knochenmarksdepressionen auftreten.

6.1.5 . . . Andere Therapien

Die Akrosklerodermieformen mit entzündlichen Schwellungen und Bewegungseinschränkungen der Gelenke sollten mit nichtsteroidalen Antiphlogistika therapiert werden (46, 49). Azetylsalicylsäure (Aspirin^R, 1,5-3 g/Tag), Indometazin (Amuno^R, 100 mg/Tag) und Phenylbutazon (Butazolidin^R, 200-400 mg/Tag) sind hier zu nennen.

Vielfach wurde Colchizin zur Sklerodermietherapie vorgeschlagen (35, 42, 43). Es stört die Sekretion der synthetisierten Kollagenmoleküle vom Cytoplasma ins Interstitium. In der klinischen Anwendung zeigte sich jedoch kaum ein meßbarer Erfolg. Ein Stillstand oder Rückgang der Bindegewebsfibrosierung konnte nicht festgestellt werden (1).

6.2 Hormonelle Therapie

Sexualhormone haben offensichtlich einen direkten Einfluß auf die Biosynthese des Bindegewebes. Beispiele dafür sind die physiologische Bändererschaffung unter Progesteron-Einfluß während der zweiten Schwangerschaftshälfte und die Wirkung von Anabolika. Die exakten Wirkmechanismen sind noch unbekannt, jedoch weisen Fibroblasten cytoplasmatische und Hormonrezeptoren für Östrogene, Gestagene und Androgene auf.

6.2.1 Mineralosteroide

Hierbei handelt es sich um die Kombinationstherapie nach Koczorek, bei der gleichzeitig Aldosteron, Spironolacton und Kalium-Magnesium-Hydrogenaspartat verabreicht wird (10, 59). Die Therapie wird stationär in folgender Weise dosiert: 1-2 mg Aldosteron oder mehr i.v., 400 mg Spironolacton in 250 ml 5% Glukose und 500 mg K-Mg-hydrogenaspartat in 500 ml physiolog. Kochsalzlösung. Bei der ambulanten Behandlung wird auf das Aldosteron verzichtet. Man gibt lediglich 2 x 100 mg Spironolacton (Aldactone^R, per os) und 3 x 350 mg K-Mg-hydrogenaspartat (Tromcardin^R, per os). Liegen zudem entzündliche Formen vor, wird zusätzlich Prednisolon (20-40 mg zirkadian oder alternierend) verordnet. Bisher ist unbekannt, wie Aldosteron bzw. Spironolacton in den Pathomechanismus der Sklerodermie eingreifen und ob die Substanzen allein oder über eine Interaktion wirksam sind (10, 24). Der therapeutische Nutzen der Kombinationstherapie ist jedoch bemerkenswert. An Nebenwirkungen können gelegentlich Veränderungen des Elektrolythaushaltes (Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Hypotonie), häufiger Gynäkomastie, Impotentia coeundi, Zyklus-anomalien und Stimmvertiefungen beobachtet werden (96).

6.2.2 Gestagene

Zur Sklerodermiebehandlung eignen sich auch Hydroxyprogesteronkapronat (Proluton-Depot^R bis 250 mg/Woche) und das synthetische Norethisteronazetat (Primolut-Nor^R, zyklusgerecht 10-15 mg/Tag). Über die Wirksamkeit der Progesterontherapie bestehen unterschiedliche Meinungen (9, 16, 49). Als Nebenwirkungen werden Übelkeit, Kopfschmerzen, Fieberanfälle, Ödeme und Durchbruchsblutungen berichtet.

6.2.3 Andere Therapien

Nicht mehr aktive Sklerodermieformen, im Sklerosestadium also, können eine Indikation zur Therapie mit Cyclophenyl darstellen (77). Cyclophenyl (Fertodur^R) ist ein Stilböstrolabkömmling und wird zu den Substanzen mit antiöstrogener Wirkung gerechnet.

Behandlungserfolge konnten bei einer täglichen Dosierung von 3 x 200 mg festgestellt werden. An Nebenwirkungen waren ein vorübergehender Transaminasenanstieg aufgefallen. Wie sich diese Substanz in der weiteren klinischen Anwendung bewährt, muß abgewartet werden.

6.3 Rheologische Therapie

Stehen Störungen der Vasomotorik im Sinne einer Raynaud-Symptomatik im Vordergrund, können rheologische Maßnahmen zur Anwendung kommen. Der Einsatz von vasoaktiven Medikamenten einerseits und die fließeigenschaften des Blutes verbessernden Substanzen andererseits sowie die Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern hat sich bei der Akrosklerodermie bewährt.

6.3.1 Dextrane

Die niedermolekularen Dextrane verbessern durch isovolämische Hämodilution (Verdünnung) die fließeigenschaften des Blutes. Es wurde gezeigt, daß die verminderte Blutviskosität zu erhöhter Mikrozirkulation und zur Abheilung der Hautulzera führt (12, 48, 49, 94). Dextran 40 (Rheomakrode^R) wird stationär in einer Dosierung von 10 g/Tag gegeben.

6.3.2 Vasoaktive Substanzen

An dieser Stelle sind einige Medikamente zu nennen, die alle durch Veränderungen an kleinen Gefäßen (z.B. Vasodilatation, Gefäßwandabdichtung) zu einer nicht unerheblichen Verbesserung der funktionellen Störungen führen. Antisymphathikotonika wie Reserpin (Sederaupin^R, Serpasil^R; 0,25-1 g/Tag), α -Methyldopa (Presinol^R, Sembrina^R; 0,5-2 g/Tag) und Nikotinsäure (Niconacid^R, 150-300 mg/Tag) führen zu einer Vasodilatation (49). Des weiteren verbessern nach eigenen Erfahrungen Calciumdobelilat (Dexium 500^R), Naftidrofuryl (Dusodril^R, 3 x 100 mg/Tag) sowie Pentoxifyllin (Trental^R, 3 x 200 mg/Tag) die Mikrodurchblutung. Bei Hypotonikern muß der Blutdruck auf normale Werte angehoben werden.

6.3.3 Andere Therapien

Neben ihrer entzündungshemmenden Wirkung fallen die Prostaglandin-synthesehemmer wegen der Eigenschaft als Thrombozytenaggregationshemmer ins Gewicht. In diesem Zusammenhang kommen Acetylsalicylsäure (Colfarit^R ; 1,5-3 mg/Tag), Indometacin (Amuno^R , 50-100 mg/Tag) und Dipyridamol (Persantin^R , 400-800 mg/Tag) zur Anwendung (49).

Andere Therapien mit zweifelhaftem Nutzen sind die Gabe von Heparin und die Sympathektomie (49, 80, 113).

6.4 Begleittherapie

Neben den systemischen Medikationen sind eine Reihe von adjuvanten Maßnahmen bei der Sklerodermietherapie unerlässlich (13, 49, 53). Als allgemeine Maßregeln gelten die Vermeidung von Kälteexposition bei Raynaud-Symptomatik, Wärme und Bewegungstherapie bei Gelenkbefall, Anpassung von Eßgewohnheiten bei gastrointestinaler Beteiligung und die Pflege der betroffenen Haut.

6.4.1 Hautpflege

Die für Sklerodermie typischen Hautveränderungen sind Verhärtung der Haut, Hyperkeratosen und Ulzerationen. Mit Externa wie Lasonil^R , Linola^R , Isomukase^R und nicotinhaltigen Salben (Rubriment^R) kann man einen guten Pflegezustand bzw. eine verbesserte Durchblutung erreichen.

6.4.2 Physikalische Therapien

Wärmetherapie wird besonders von Patienten mit Akrosklerodermie sehr positiv beurteilt. Eine Verbesserung der Raynaud-Symptomatik beobachtet man nach warmen und heißen Bädern (Pela-Moorlauge^R , Parrafin) und Bewegungsübungen in heißem Sand. Sind Gelenke im Sinne einer (schmerzhaften) Bewegungseinschränkung beteiligt, sollte man neben der Wärmetherapie krankengymnastische Übungen und evtl. Bindegewebsmassagen verordnen. Durch diese Maßnahmen lassen sich oftmals Gelenkversteifungen und Deformitäten (Beugekontrakturen) besonders der Finger vorbeugen.

In der Dermatologischen Universitätsklinik München wurden zwischen 1970 und 1980 zahlreiche der oben dargestellten Therapieformen angewandt. Die Wirksamkeit der Behandlung soll anhand von Krankengeschichten im einzelnen überprüft werden.

B. METHODEN

1. D i a g n o s t i s c h e M e t h o d e n

1.1 Anamnestische Bewertungsmethoden

Haut: Zur Diagnosestellung der Sklerodermietypen ist die Lokalisation der Hautveränderungen von besonderer Bedeutung. Beginn und Lokalisation sowie die genaue Ausdehnung der Veränderungen an Extremitäten, Gesicht oder Stamm müssen festgehalten werden, um den Verlauf beurteilen zu können (113). Die Qualität der Hautveränderungen läßt weitere Unterscheidungen zu: Spannungsgefühl durch Hautschwellung spricht für ein im Anfangsstadium typisches Stadium oedematosum, während Verhärtung und Faltenverstreichung späte sklerotische und atrophische Stadien kennzeichnen. Farbveränderungen können als De- und Hyperpigmentierungen und Teleangiektasien vorliegen.

Gefäße: Kälteempfindlichkeit und Absterben der Finger mit den typischen Farbveränderungen (Zweiphasen-Phänomen) sind sichere Zeichen einer Raynaud-Symptomatik. Das Vorliegen von Folgeerscheinungen wie Ödemen, Ulzerationen und Nekrosen der Akren muß festgehalten werden (26, 44, 58, 85).

Gelenke: Bewegungseinschränkungen sind häufige Symptome von Gelenkbeteiligungen. Schwellung oder Hautstraffungen über den Gelenken führen zu schmerzlosen Bewegungseinschränkungen, während arthritisch-rheumatoide Gelenkveränderungen schmerzhaft Bewegungseinschränkungen hervorrufen. Die verminderte Beweglichkeit muß mit einer Gradmessung festgehalten werden. Bei Handbefall werden Faustschluß und maximale Fingerspreizung untersucht.

Organe: Hinweise auf Beteiligung innerer Organe am Krankheitsgeschehen können klinisch-anamnestische Daten geben. Schluckbeschwerden und Refluxösophagitis sind Hinweise auf eine Ösophagusbeteiligung; Dyspnoe, Sklerophonie und Tachycardie lassen eine Lungen- und Herzbeteiligung vermuten, Hochdruck hingegen kann eine Nierenbeteiligung anzeigen. In jedem Fall sollten diese Hinweise Anlaß zu speziellen Untersuchungen sein.

In der Dermatologischen Universitätsklinik München wurden zwischen 1970 und 1980 zahlreiche der oben dargestellten Therapieformen angewandt. Die Wirksamkeit der Behandlung soll anhand von Krankengeschichten im einzelnen überprüft werden.

Röntgenaufnahmen der Lungen zeigen bei Patienten mit Dyspnoe häufig basiläre streifige Verdichtungen im Sinne einer interstitiellen Fibrose (60, 67, 89). Auf dem Boden dieser fibrotischen Veränderungen entstehen restriktive Ventilations- und Diffusionsstörungen.

Mit der Lungenfunktionsprüfung können Funktionsstörungen schon vor einer klinischen Manifestation nachgewiesen werden (28, 113). Die restriktive Ventilationsstörung zeigt sich an der verminderten Vitalkapazität und erhöhter Atemarbeit und Atemfrequenz. Die interstitiellen fibrotischen Veränderungen setzen die Gasdifusionskapazität herab und führen zu einer arteriellen Hypoxämie, die mit der Blutgasanalyse erfaßt wird.

Eine Herzbeteiligung am Krankheitsgeschehen läßt sich im EKG und im UKG dokumentieren (56, 101).

Beurteilungskriterien zur Erfassung einer Nierenbeteiligung sind Urinstatus und Kreatinin-Clearance (95).

Die Funktionsuntersuchung von bewegungseingeschränkten Gelenken und die Dokumentation geschehen nach der Neutral-Null-Methode. Hierbei mißt man, von der Ruhestellung ausgehend, die Winkelgrade von antagonistischen Bewegungsabläufen (z.B. aus der Ruhestellung die Bewegungsgrade von Flexion und Extension im Handgelenk, dokumentiert in der Formel $30^{\circ} - 0 - 50^{\circ}$).

Tabelle 5: Übersicht der diagnostischen Methoden

Anamnestische Bewertungsmethoden

- **Haut:** Beginn der Veränderungen
 - Lokalisation der Veränderungen: Extremitäten
 - Gesicht
 - Stamm
 - Qualität der Veränderungen:
 - Schwellung
 - Sklerose
 - Atrophie
 - Faltenverstreichung
 - Teleangiektasien
 - Pigmentverschiebungen
- **Gefäße:** Kälteempfindlichkeit
 - Absterben der Finger mit Verfärbung
 - Ödeme
 - Ulzerationen, Nekrosen der Akren
- **Gelenke:** Schwellung
 - schmerzlose Bewegungseinschränkung
 - schmerzhafte Bewegungseinschränkung
- **Organe:** Dysphagie
 - Refluxösophagitis
 - Dyspnoe
 - Tachykardie
 - Niereninsuffizienz
 - Hochdruck

(Fortsetzung Tabelle 5)

<u>Klinische Bewertungsmethoden</u>	
<u>- Haut:</u>	klinische Beurteilung der Hautsklerose:
	Hautfaltenmessung
	Histologie
	Direkte Immunfluoreszenz
<u>- Blutchemische Parameter: Entzündungsparameter:</u>	
	BKS
	Leukozytenzahl
	Gammaglobuline
	ANA
	Rheumaserologie
<u>- Organuntersuchungen:</u>	
	Ösophagusbreischluck
	Ösophagusfunktionsszintigraphie
	Ösophagusmanometrie
	Lungen-Röntgenaufnahmen
	Lungenfunktionstestung mit Spirometer
	Blutgasanalyse
	Herzuntersuchung durch EKG und UKG
	Nierenfunktionsuntersuchung durch
	Urinstatus und Kreatinin-Clearance
	Beweglichkeitsprüfung der Gelenke und
	Dokumentation nach der Neutral-Null-
	Methode

1.3 Verlaufsbewertung

Die Aktivität charakterisiert den Verlauf der Sklerodermie. Sie wird durch klinische Parameter determiniert. So liegt z.B. eine Aktivitätszunahme vor, wenn die Hautsklerosierung zunimmt, vermehrt Raynaud-Symptomatik auftritt oder sich Gelenk-, Schluck- oder Atembeschwerden verschlechtern (8, 13, 53). Zur Beurteilung der Aktivität und somit des Verlaufs muß sich der Untersucher auf die Aussagen des Patienten

und seine eigenen Eindrücke verlassen. Die jahreszeitlichen Schwankungen in der Symptomatik sind dabei zu berücksichtigen.

2. B e w e r t u n g

2.1 Allgemeine Angaben

2.1.1 Material

Grundlage der Erhebung bildeten Krankenblätter aus Zentral- und Ambulanzarchiv der Dermatologischen Universitätsklinik München. Die Akten wurden anhand eines Diagnoseschlüssels für Sklerodermie und nach einer Liste der ständig in der Sklerodermie-Sprechstunde betreuten Patienten gesammelt.

2.1.2 Voraussetzungen

Voraussetzung für das Einbeziehen in das Patienten-Gesamtkollektiv war zunächst die Diagnose der progressiven systemischen Sklerodermie und die Festlegung des Typs, denen entsprechende Untersuchungen zugrunde liegen mußten. Patienten mit zirkumskripten Sklerodermieformen (53, 55) wurden nicht berücksichtigt. Eine Verlaufs- und damit Therapiebeurteilung mußte über einen genügend langen Zeitraum, mindestens aber 12 Monate, geführt worden sein. Außerdem mußten klare Aussagen von Patient und Arzt über das Ansprechen der Therapie vorliegen. Die systemische Therapie war nicht Voraussetzung. In einigen Fällen, die auch in die Beurteilung miteingehen, wurden Patienten ausschließlich mit adjuvanten Maßnahmen betreut.

2.1.3 Patientengut

Das Gesamtkollektiv setzte sich aus einer Auswahl von 65 Patienten zusammen, die zwischen 1970 und 1980 unter der Diagnose progressive systemische Sklerodermie in der Dermatologischen Universitätsklinik München behandelt wurden.

2.2 Bewertungsschemata

2.2.1 Befundbogen

Für jeden Patienten legten wir einen Befundbogen (s. Tab. 6) an, in den alle Untersuchungsergebnisse eingetragen wurden und der die Basis der Verlaufsbeurteilung darstellte. Der Befundbogen setzte sich zusammen aus senkrechten Spalten für den Untersuchungstermin und waagerechten Spalten für die zu diesem Zeitpunkt festgestellten Symptome sowie die angesetzte Therapie und deren Ansprechen.

In den einzelnen Feldern wurde "vorhanden" bzw. "ja/positiver Befund" mit dem Zeichen + gekennzeichnet. Die Eintragung - bedeutete "nicht vorhanden" bzw. "nein/negativer Befund".

Am Kopf des Bogens bestanden Eintragungsfelder für 1. Name des Patienten, 2. Geburtsdatum, 3. Sklerodermie-Typ und 4. Erkrankungsform.

Senkrechte Spalten: Hier wurde der Untersuchungstermin als Jahreszahl vermerkt. Darunter wurden die Symptome und Medikationen aufgelistet.

Waagerechte Spalten: Diese waren in mehrere Blocks eingeteilt und wie folgt bezeichnet:

- örtliche Symptome: Die örtlichen Hautbefunde wurden mit einfachen klinischen Untersuchungsmethoden erfaßt. In den Spalten berücksichtigten wir folgende Symptome: 1. Finger- und Handsklerosierung, 2. Raynaud-Symptomatik, 3. Fingerkuppennekrosen, 4. Gesichtssklerosierung, 5. Mikrostomie, 6. Pigmentänderungen (als De- und Hyperpigmentierungen), 7. Teleangiektasien und schließlich 8. den Stammbefall.

- systemische Symptome: Die durch systemische Beteiligung hervorgerufenen Symptome konnten entweder durch subjektive Beschwerden (z.B. Dysphagie) oder mit speziellen klinischen Bewertungsmethoden (z.B. Ösophagusbreischluck) erfaßt werden. Es bestanden Spalten für 1. Gelenkbeteiligung, 2. Ösophagus- und 3. Lungenbefall, 4. schwerwiegende Störungen des Allgemeinzustandes, 5. drei oder mehr Entzündungsparameter im Blut und 6. Aktivitätsgrad (+ bei hoher Aktivität, - bei geringer Aktivität). Eine 7. Spalte für den Histologiebefund wurde dann mit + gekennzeichnet, wenn der Befund mit der

Diagnose vereinbar war. Auf eine Dokumentation der Nierenbeteiligung wurde wegen der relativen Seltenheit verzichtet.

- Therapie: Für 1. die speziellen Therapieformen sowie 2. die Begleittherapie wählten wir aus Platzgründen die folgenden Abkürzungen (Schlüssel 1):

DPA	D-Penicillamin
CS	Cortison, Glukokortikoide
PR	Prednisolon
P	Penicillin, Antibiotika
CY	Cytostatika
AS	Kombinationstherapie aus Aldosteron, Spironolacton, K-Mg-Hydrogenaspartat
G	Gestagene
D	Dextrane
V	Vasoaktive Substanzen
CR	Externa
S	Salbe
B	Bäder
KG	Krankengymnastik
M	Massage

Eine weitere Spalte bestand für 3. das Auftreten von Nebenwirkungen.

- Therapiebewertung: Zwei Spalten standen für die Dokumentation der Therapieeffekte zur Verfügung: 1. Subjektive Besserung und 2. Objektive Besserung der Symptome unter Behandlung.

Eine differenzierte Aussage über die spezifische Wirksamkeit der Therapieformen ließ sich durch Modifizierung der Eintragungen (+ und -) in den Spaltenspalten erreichen. So bedeuteten:

- + Verbesserung des Symptoms
- + Verschlechterung des Symptoms
- + (noch) vorhandenes, unverändertes Symptom
- nicht (mehr) vorhandenes, aufgehobenes Symptom

Beispiele dazu sind der Kasuistik zu entnehmen.

Tabelle 6: Befundbogen

Name:	Geburtsdatum:				Sklerodermie-Typ:	
					Form:	
Untersuchungstermin						
<u>örtliche Symptome:</u>						
Finger und Hand						
Raynaud						
Kuppennekrosen						
Gesicht						
Mikrostomie						
Pigmentänderung						
Teleangiektasien						
Stamm						
<u>system. Symptome:</u>						
Gelenke						
Ösophagus						
Lungen						
Störung des AZ						
Entzündung						
Aktivität						
Histologie						
Spezielle Therapie						
Begleittherapie						
Nebenwirkungen						
subjektive Besserung						
objektive Besserung						

2.2.2 Übersichtsbogen

Die Befundbögen des Gesamtkollektivs wurden nach den Sklerodermie-Typen I, II und III in drei Gruppen eingeteilt. Für jede Gruppe wurde ein Übersichtsbogen (s. Tab. 7) angelegt. Auf diesen Übersichtsbogen übertrugen wir in waagerechte Spalten Einzeldaten der Befundbögen und konnten so zusammenfassend für jeden Sklerodermie-Typ charakteristische Merkmale darstellen.

Am Kopf des Übersichtsbogens befand sich ein Eintragungsfeld für den Sklerodermie-Typ des Teilkollektivs.

Waagerechte Spalten: Die Spalten waren in zwei Blocks eingeteilt und im einzelnen bezeichnet:

- allgemeine Daten: Unter dieser Rubrik wurden folgende Spalten aufgeführt: 1. die Anzahl der Männer, 2. Anzahl der Frauen, 3. Spanne der Lebensalter (im Jahre 1980), 4. Anzahl der entzündlichen Zusatz a oder nicht entzündlichen Erkrankungsformen Zusatz b und 5. durchschnittliche Anzahl von systemischen Medikationen pro Patient (im arithmetischen Mittel).

- Symptome: In diese Spalten wurde die Häufigkeit der Krankheits-symptome eingetragen. So konnte ein Bild der Beschwerden jedes Sklerodermie-Typs erhalten werden.

Ein Symptom wurde dann als vorhanden gewertet, wenn es beim Patienten auf dem Befundbogen mindestens zweimal vermerkt war.

Die einzelnen Spalten waren: 1. Anzahl der Patienten mit Finger- und Handsklerosierung, 2. mit Raynaud-Symptomatik, 3. Fingerkuppennekrosen, 4. Gesichtssklerosierung, 5. Mikrostomie, 6. Pigmentverschiebungen, 7. Teleangiektasien, 8. Gelenkbeteiligung, 9. Ösophagusbefall, 10. Lungenbeteiligung sowie 11. mit schwerer Störung des Allgemeinzustandes.

Tabelle 7: Übersichtsbogen

Sklerodermie-Typ:

<u>allg. Daten:</u> Männer	
Frauen	
Lebensalter	
Erkrankungs- form	
Systemische Medikamente	
<u>Symptome:</u> Finger u. Hand	
Raynaud	
Fingerkuppen- nekrosen	
Gesicht	
Mikrostomie	
Pigmentänderung	
Teleangiektasien	
Gelenke	
Ösophagus	
Lungen	
Störung des AZ	

2.2.3 Therapiebogen

Für jeden Sklerodermie-Typ wurde außerdem ein Therapiebogen (s. Tab. 8) angelegt, in den die Therapieeffekte einschließlich der Nebenwirkungen eingetragen wurden. Der Therapiebogen setzte sich aus waagerechten Spalten für die Medikamente und Therapiekombinationen zusammen, denen in senkrechten Spalten die Therapieeffekte im einzelnen zugeordnet wurden. Als Grundlage dienten die Eintragungen auf den Befundbögen.

Am Kopf des Therapiebogens konnten Sklerodermie-Typ und Erkrankungsform eingetragen werden.

Waagerechte Spalten: Die waagerechten Spalten waren für die folgenden Therapieformen vorgesehen:

1. D-Penicillamin, 2. D-Penicillamin und Glukokortikoide, 3. Glukokortikoide, 4. Penicillin, 5. Penicillin und Dextran, 6. Kombinationstherapie aus Aldosteron, Spironolacton und K-Mg-Hydrogenaspartat (abgekürzt AS-Kombination), 7. AS-Kombination und Glukokortikoide (Prednisolon), 8. AS-Kombination und rheologische Therapie, 9. Gestagene, 10. Dextrane, 11. vasoaktive Substanzen sowie 12. Begleittherapie.

Senkrechte Spalten: Hier wurden den Therapieformen ihre Effekte zugeordnet. Es fanden sich Spalten für:

- Behandlungsfälle: In dieser Spalte wurde die Häufigkeit der Anwendung jeder Therapie angegeben. Da pro Patient im Durchschnitt mehrere Therapieformen angewandt wurden, war die Summe der Behandlungsfälle höher als die Patientenanzahl in jeder Gruppe.
- objektive Besserung: Die Anzahl der Behandlungsfälle mit objektiver Verbesserung der Befunde wurde hier aus den Befundbögen übertragen. Bei zahlreichen Patienten wurden Therapieformen im Beobachtungszeitraum wiederholt angewandt. Aus diesem Grunde bewerteten wir die Effekte jeder Therapieform pro Patient höchstens einmal mit "objektive Besserung" und höchstens einmal mit "keine Besserung", wodurch wiederholt positive oder negative Therapieeffekte bei einem einzigen Patienten im richtigen Verhältnis zum Ergebnis der Gruppe standen.
- verbesserte Symptome: Die objektive Verbesserung der Symptomatik wurde hier aufgeschlüsselt. Die einzelnen verbesserten Symptome wurden als große Buchstaben abgekürzt; die Zahl vor jedem Buchstaben

bezeichnete, wie häufig eine Verbesserung erreicht werden konnte. Die Buchstaben bedeuteten (Schlüssel 2):

- A Verminderung der Finger- und Handsklerosierung
- B Verbesserung der Raynaud-Symptomatik
- C Abheilung der Fingerkuppennekrosen
- D Verminderung der Gesichtssklerosierung
- E Verminderung der Mikrostomie
- F Verminderung der Pigmentverschiebungen
- G Verminderung der Teleangiectasien
- H Verbesserung der schmerzhaften Bewegungseinschränkungen
- I Verbesserung des Ösophagusbefalls
- K Verbesserung des Lungenbefalls
- L Verbesserung der schweren Störung des Allgemeinzustandes

- subjektive Besserung: In dieser senkrechten Spalte wurde die Anzahl der Behandlungsfälle genannt, bei denen sich nach Meinung des Patienten eine Verbesserung der Beschwerden eingestellt hatte, ohne daß diese jedoch zu objektivieren war. Als subjektive Besserung wurde von den Patienten z.B. das Nachlassen der Hautspannung und der Kälteempfindlichkeit sowie eine bessere Gelenkbeweglichkeit empfunden.

- Nebenwirkungen: Die Anzahl der Behandlungsfälle, bei denen Nebenwirkungen aufgetreten waren, konnte in dieser Spalte festgehalten werden. Die Art der Nebenwirkungen wurde in kleinen Buchstaben abgekürzt, die Anzahl ihres Auftretens mit der vorgestellten Zahl bezeichnet. Mußte eine Therapieform wegen schwerwiegender Nebenwirkungen abgesetzt werden, wurde die Häufigkeit der Therapiebeendigung in Klammern hinter die Anzahl und Art der Nebenwirkungen gesetzt. Die einzelnen Nebenwirkungen waren die folgt aufgeschlüsselt (Schlüssel 3, $\pm$ = und/oder):

- a allergisches Exanthem $\pm$ Pruritus
- b vermehrtes Schwitzen
- c Nausea $\pm$ Emesis
- d Gewichtsverlust
- e Thorax $\pm$ Herzschmerzen
- f Magenbeschwerden
- g Impotentia coeundi
- h Gynäkomastie
- i Stimmvertiefung
- k Dysmenorrhoe
- l Steroidakne
- m Vollmondgesicht
- n Hyperkaliämie
- o Thrombozytopenie

- keine Besserung: Die letzte Spalte des Therapiebogens bezeichnete die Anzahl der Behandlungsfälle, in denen keine Verbesserung der Symptome oder eine Verschlechterung des Beschwerdebildes eingetreten war. Addiert zur Anzahl der Behandlungsfälle mit objektiver Besserung ergab sich die Gesamtzahl der Behandlungsfälle jeder Therapieform (s. erste Spalte).

Tabelle 8: Therapiebogen

Sklerodermie-Typ:

Form:

Medikation	Behand- lungs- fälle	objektive Besserung	verbesser- te Symptome	subjektive Besserung	Neben- wirkungen	keine Besserung
D-Penicillamin						
D-Penicillamin u. Gluko- kortikoide						
Gluko- kortikoide						
Penicillin						
Penicillin und Dextran						
AS-Kombina- tion						
AS-Kombina- tion und Prednison						
AS-Kombina- tion u. rheo- log. Ther.						
Gestagene						
Dextrane						
Vasoaktive Substanzen						
Begleit- therapie						
Summe						

C. E R G E B N I S S E

1. G e s a m t ü b e r b l i c k

1.1 Übersichtsbogen

1.1.1 Geschlechtsverteilung

Das Gesamtkollektiv der 65 Sklerodermiepatienten bestand aus 57 Frauen (88%) und acht Männern (12%); das Verhältnis Frauen zu Männer betrug also 7: 1. Unter Behandlung konnte bei beiden Geschlechtern gleich häufig, nämlich in 48% der Behandlungsfälle, eine Verbesserung von Krankheitserscheinungen erzielt werden. In vielen Fällen waren die als Verbesserungen gewerteten Behandlungsergebnisse nur von vorübergehender Dauer und nicht selten auch durch die stationäre Behandlung der Patienten und die Begleittherapie bedingt. Dies sollte bei der Bewertung aller Ergebnisse beachtet werden (s. auch Teil D).

1.1.2 Altersverteilung

Der Altersgipfel lag im fünften Lebensjahrzehnt. 26 Patienten (40%) hatten erstmals zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr Krankheits-symptome bemerkt, gefolgt von 17 Sklerodermiekranken mit Erkrankungsbeginn zwischen 41 und 50 Jahren (26%), 10 Patienten zwischen 61 und 70 Jahren (16%), acht Patienten im Alter von 31-40 Lebens-jahren (13%) und schließlich drei Erkrankten zwischen unter 20 und 30 Jahren (5%).

1.1.3 Erkrankungsform - Verteilung

29 Patienten (45%) mit progressiver systemischer Sklerodermie waren an den entzündlichen Formen IIa und IIIa erkrankt. In 54% der Behandlungsfälle konnte zumindest vorübergehend ein positiver Einfluß auf den Krankheitsverlauf genommen werden, wobei die Resultate von 62% bei den Typ IIa-Erkrankungen weit über der Besserungsrate von 18% bei den IIIa-Fällen lagen. Auf die nicht entzündlichen Sklerodermie-Formen Ib und IIb entfielen 36 Patienten.

Hier stellte sich bei 43% der Behandlungsfälle eine objektive Verbesserung oft nur der örtlichen Symptomatik ein. Die Besserungsraten beliefen sich bei den Ib-Fällen auf 56%, bei den nicht entzündlichen proximal ascendierenden Sklerodermien (IIb) auf 33%. In Abbildung 1 wurden die Besserungsraten der einzelnen Sklerodermie Typen in Anzahl der Behandlungsfälle angegeben und im Vergleich dargestellt.

Die hellen Säulen stehen für die Anzahl der Behandlungsfälle mit einer objektiven Besserung von Symptomen, die dunklen für diejenigen, bei denen keine Verbesserung unter Therapie feststellbar war.

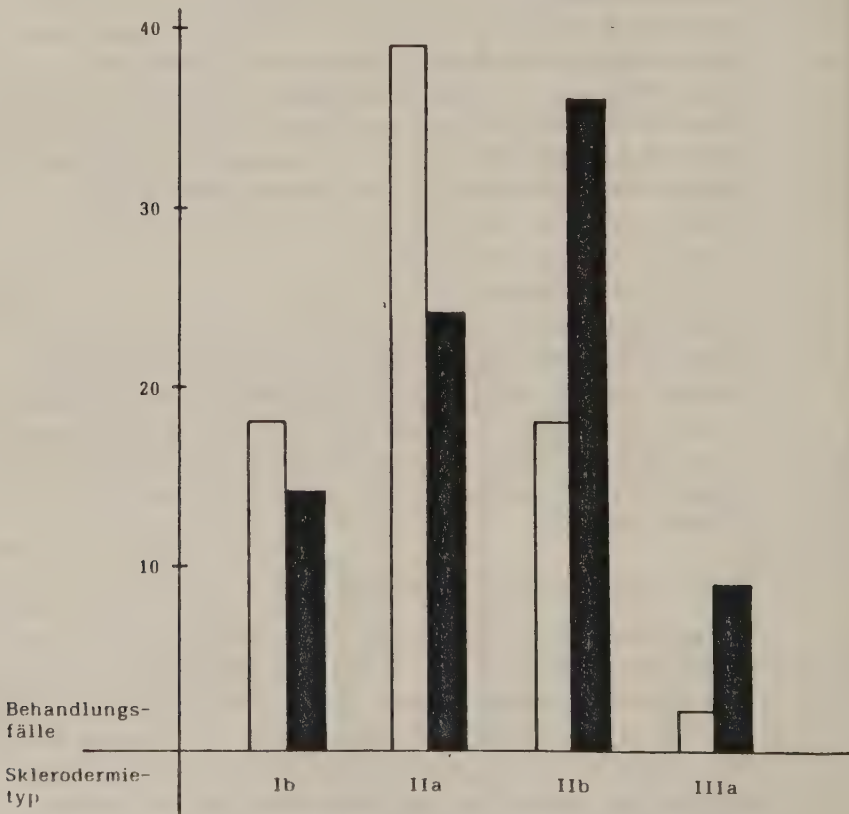


Abbildung 1

1.1.4 Therapieverteilung

Jeder der 65 Patienten erhielt durchschnittlich mehr als zwei Medikamente. Von der Summe der Behandlungsfälle (160) entfielen 20% auf 14 Patienten mit Akrosklerodermie, 73% auf 47 Kranke mit proximal ascendierender Sklerodermie und 7% auf vier Patienten mit Stammsklerodermie.

1.1.5 Symptom-Verteilung

Die Symptom-Häufigkeit aller 65 Patienten verteilte sich wie folgt: Alle 65 Kranken wiesen eine Hautsklerosierung an Fingern und Händen auf, wodurch bei 89% eine Beweglichkeitseinschränkung der Gelenke mitbedingt war. Sehr häufig wurden eine Raynaud-Symptomatik (bei 88% der Patienten), eine Gesichtssklerosierung (74%) und eine Mikrostomie (83%) festgestellt. Bei annähernd der Hälfte der Sklerodermiekranken konnten Fingerkuppennekrosen (49%), Schluckbeschwerden (49%), Pigmentverschiebungen (46%) und Teleangiektasien (40%) gefunden werden. Seltener traten Atemstörungen durch einen Mitbefall der Lungen (29%) und schwere Störungen des Allgemeinzustandes (22%) auf.

1.2 Therapiebogen

1.2.1 Objektive Besserung

Bei den 65 Patienten trat in 48% aller Behandlungsfälle eine objektive Verbesserung der Beschwerden ein. Bei 52% der Fälle konnte weder eine temporäre Besserung der Symptomatik noch ein Krankheitsstillstand erreicht werden (s. Tab. 19).

1.2.2 Verbesserte Symptome

Am häufigsten wurde eine Besserung der Finger- und Handsklerosierung (in 30% der Behandlungsfälle) erzielt. Häufiger wurden auch die Bewegungseinschränkungen der Gelenke (in 25%) und die Raynaud-Symptomatik (16%) vermindert. Gelegentlich kam es außerdem zu einem Weicherwerden der Gesichtssklerosierung (11%) und einer Verringerung der Mikrostomie (7%). Ein Abheilen der Finger-

kuppennekrosen und ein Rückgang der Schluckbeschwerden wurden selten beobachtet, während eine Veränderung der Pigmentverschiebungen und Teleangiektasien sowie eine Besserung von Atembeschwerden nur ausnahmsweise beobachtet wurden.

1.2.3 Subjektive Besserung

Die unabhängig von der objektiven Besserung bewertete subjektive Besserung des Patienten belief sich auf 25% der Behandlungsfälle.

1.2.4 Nebenwirkungen

In 24% aller Behandlungsfälle traten unerwünschte Nebenwirkungen auf. Dabei wurden am häufigsten allergische Exantheme sowie Nausea und Emesis gefunden. Zahlreiche Patienten klagten über vermehrtes Schwitzen, Magenbeschwerden, Thorax- und Herzschmerzen sowie Gewichtsabnahme. Andere Nebenwirkungen kamen selten vor.

2. S k l e r o d e r m i e - T y p e n

2.1 Akrosklerodermie (Typ I)

2.1.1 Kasuistik

- Anamnese: Die Patientin Frau D. (Geburtsjahr 1935) bemerkte erstmalig 1960 ein Absterben ihrer Finger mit blauer Verfärbung bei Kälte oder psychischer Belastung. 1966 traten im Bereich der Fingerspitzen Ulzerationen auf, verbunden mit Parästhesien, Spannungsgefühl und ziehenden Schmerzen. Außerdem klagte sie über Schluckbeschwerden. Nach erfolglosen Therapieversuchen mit Cortison und Akupunktur stellt sich die Patientin 1970 in unserer Klinik vor.

- Befund 1970: Die Untersuchung ergab eine Hautsklerosierung der Hände, Fingerkuppennekrosen und eine Blau-Rot-Verfärbung der Finger im Sinne einer Raynaud-Symptomatik. Die Gesichtshaut war gespannt, die Mundöffnung verkleinert. Neurologisch fanden sich keine Auffälligkeiten. Entzündungszeichen im Blut lagen nicht vor. Ein Elektromyogramm ergab keine Zeichen einer Myositis oder

Myopathie. Röntgenaufnahmen von Herz, Lungen, Schädel und Handskelett zeigten keine Besonderheiten. Bis auf die angegebenen Schluckbeschwerden gab es keinen Anhalt für die Beteiligung innerer Organe am Krankheitsprozeß. Aufgrund dieser Befunde wurde die Erkrankung als nicht entzündliche Akrosklerodermie (Typ Ib) eingestuft.

- Therapie: Die 14 tägige stationäre Therapie bestand innerlich aus Penicillin- und Dextran-Infusionen und äußerlich aus Moorlaugenbädern und Isomukase-Creme^R. Bei Entlassung lag eine objektive und subjektive Besserung der Befunde vor. Die Haut an Fingern und Händen war weicher geworden und die Raynaud-Symptomatik hatte sich vermindert. Bis 1974 wurde bei Frau D. keine weitere systemische Therapie durchgeführt.

- Befund 1974: Wieder fand sich eine straffe ödematöse Verquellung der Haut von Fingern mit zum Teil bläulich verfärbtem oder weißlich wachsartigem Aussehen. Mehrere druckschmerzhaft Fingerkuppennekrosen lagen vor. Die Gesichtshaut war gespannt, eine Sklerosierung des Zungenbändchens und eine Mikrostomie wurden festgestellt. Nach wie vor bestanden Schluckbeschwerden. Die Entzündungsparameter waren negativ. Die Finger- und Hand- sowie alle übrigen Gelenke zeigten keine Bewegungseinschränkung. Der Ösophagusbreischluck ergab eine leicht verminderte Ösophagusmotilität. Die Lungenfunktionsuntersuchung mit dem Spirometer wies auf keine Einschränkung der Lungenfunktion hin.

- Therapie: Die Patientin wurde daraufhin einen Monat stationär mit Infusionen von täglich 1 mg Aldosteron, 400 mg Spironolacton in Glukoselösung (lichtgeschützt) sowie K-Mg-Hydrogenaspartat in 500 ml physiologischer NaCl-Lösung, Lasonil-Salbe^R, Bädern und Massagen behandelt. Eine deutliche subjektive Besserung, besonders der Dysphagie, trat ein. Objektiv ließen sich eine vermehrte Hautfältelung im Bereich der Hände und die Abheilung der Fingerkuppennekrosen erreichen (vgl. Tab. 9). Die Kombinationstherapie aus Aldosteron, Spironolacton und K-Mg-Hydrogenaspartat sowie die Begleittherapie wurden unter ambulanter Kontrolle weitergeführt. Bis 1978 stellte sich keine deutliche Verschlechterung der Symptome ein. Die Krankheitsaktivität war gering. Nach einer neuerlichen Verschlimmerung der Symptomatik wurde die Patientin 1980 wieder untersucht.

- Befund 1980: Hände und Füße waren bei sklerosierter Haut ödematös geschwollen und die Gelenke in der Beweglichkeit eingeschränkt. Eine Raynaud-Symptomatik und mehrere Fingerkuppennekrosen waren nachweisbar. Frau D. befand sich in schlechter psychischer Verfassung und klagte außerdem über Gelenkschmerzen und Schluckbeschwerden. Im Blut ließen sich keine Entzündungszeichen finden. Die Röntgenaufnahmen ergaben eine Ösophagus- und eine fibrotische Lungenbeteiligung. Die Arteriografie zeigte eine Engstellung der Digitalarterien und einen teilweisen Verschuß. Der histologische Befund war mit der Diagnose Sklerodermie vereinbar. Eine psychiatrische Untersuchung klärte die Verstimmung der Patientin als reaktive Depression im Rahmen der Sklerodermie.

- Therapie: Die Behandlung mit Penicillin, Dextran und vasoaktiven Substanzen, physikalischen Maßnahmen (Bäder, Massagen) sowie Linola^R-Salbenapplikationen wurde über zwei Monate stationär durchgeführt. Eine antidepressive Behandlung wurde begonnen. Bei der Entlassung hatte sich die Finger- und Handsklerosierung etwas gebessert, die Raynaud-Symptomatik war nicht mehr so stark ausgeprägt. Die systemischen Auswirkungen der Erkrankung durch Mitebefall von Gelenken, Ösophagus und Lungen konnten nicht beeinflußt werden.

Bis 1981 wurde Frau D. ambulant mit einer rheologischen Therapie betreut. Neben vasoaktiven Substanzen verordneten wir Lasonil-salbe^R und Moorlaugenbäder. Unter dieser Behandlung konnte die Krankheit relativ stabil gehalten werden, wenn auch die Raynaud-Symptomatik besonders im Winter weiterhin zu starken Beschwerden führte. Die Bewegungseinschränkungen der Gelenke und die Schluckstörungen waren langsam progredient. Die Beteiligung der Plantarapoplexie verursachte brennende Schmerzen und auch die reaktive Depression persistierte (vgl. Tab. 9).

Tabelle 9: Befundbogen Akrosklerodermie (Kasuistik)

Name: Frau D.		Geburtsdatum: 1935		Sklerodermie-Typ: I	
				Form: b	
Untersuchungstermin	1970	1974	1980	1981	
<u>örtliche Symptome:</u>					
Finger und Hand	+	+	+	+	
Raynaud	+	+	+	+	
Kuppennekrosen	+	+	+	+	
Gesicht	+	+	+	+	
Mikrostomie	+	+	+	+	
Pigmentänderung	-	-	-	-	
Teleangiektasien	-	-	-	-	
Stamm	-	-	-	-	
<u>system. Symptome:</u>					
Gelenke	-	-	+	+	
Ösophagus	+	+	+	+	
Lungen	-	-	+	-	
Störung des AZ	-	-	-	-	
Entzündung	-	-	-	-	
Aktivität	-	-	-	-	
Histologie	-	-	+	-	
Spezielle Therapie	P,D	AS	P,D,V	V	
Begleittherapie	Cr,B	S,B,M	S,B,M	S,B	
Nebenwirkungen	-	-	-	-	
subjektive Besserung	+	+	-	-	
objektive Besserung	+	+	+	-	

2.1.2 Ergebnisse

2.1.2.1 Übersichtsbogen (s. Tab. 10)

- allgemeine Daten: 14 Patienten mit Akrosklerodermie wurden behandelt. Dabei handelte es sich ausschließlich um Frauen. Die Altersspanne erstreckte sich vom 24. bis ins 69. Lebensjahr mit einem Durchschnittsalter bei 50 Jahren. Die Typ I-Sklerodermie lag bei allen Patientinnen in der nicht entzündlichen Form b vor. Bei fast jeder Patientin wurden zwei verschiedene Medikamente systemisch eingesetzt.

- Symptome: Die Symptome der 14 Akrosklerodermiekranken wurden in folgender Häufigkeit gefunden: alle Frauen litten an einer Sklerosierung der Finger und Hände und an einer Raynaud-Symptomatik. Durch die Hautveränderungen verursachte Bewegungseinschränkungen konnte man ebenfalls bei allen Patientinnen nachweisen. Die weiteren Symptome waren (Häufigkeit in Klammern): Mikrostomie (bei 8 Pat.), Gesichtssklerosierung (7), Fingerkuppennekrosen (6), Teleangiektasien (4), Schluckbeschwerden (4), Pigmentänderungen (2) und Atembeschwerden durch Lungenbefall (1). In keinem Fall war jedoch der Allgemeinzustand schwer gestört. Bei einer Patientin wurde eine reaktive Depression beobachtet.

Die bei unseren Akrosklerodermie-Patienten aufgetretenen Symptome sind in ihrer Häufigkeit in Tab. 10 dargestellt.

Tabelle 10: Übersichtsbogen Akrosklerodermie

Sklerodermie-Typ: Akrosklerodermie, 1 (N = 14)

<u>allg.Daten:</u>	
Männer	0
Frauen	14
Lebensalter	24 - 69 Jahre
Erkrankungs- form	alle 14 Pat.: nicht entzündliche Form b
Systemische Medikamente	mehr als 2 pro Pat.
<u>Symptome:</u>	
Finger u. Hand	14
Raynaud	14
Fingerkuppen- nekrosen	6
Gesicht	7
Mikrostomie	8
Pigmentänderung	2
Teleangiektasien	4
Gelenke	14
Ösophagus	4
Lungen	1
Störung des AZ	0

2.1.2.2 Therapiebogen (s. Tab. 11)

Insgesamt ließ sich bei 56% der Behandlungsfälle bei Akrosklerodermie wenigstens zeitweise eine objektive Verbesserung der Symptome erzielen. Dabei kamen im einzelnen zur Anwendung:

- Penicillin und Dextran: Achtmal wurde diese Therapie durchgeführt, wobei sich sechsmal eine Besserung feststellen ließ gegenüber zwei Behandlungsfällen ohne positive Therapieeffekte. Die verbesserten Symptome waren in drei Fällen eine verminderte Finger-Hand-Sklerosierung, in zwei Fällen eine Reduktion der Raynaud-Symptomatik-Frequenz und einmal ein Rückgang der Gesichtssklerosierung (s. Schlüssel 2). In vier Fällen berichteten die Patienten über eine subjektive Besserung. In einem Fall trat unter Therapie ein allergisches Exanthem auf, was zum Absetzen der Behandlung führte (s. Schlüssel 3).

- AS-Kombination: Die Kombinationstherapie aus Aldosteron, Spironolacton und K-Mg-Hydrogenaspartat setzten wir bei den Akrosklerodermiekranken in neun Behandlungsfällen ein. Die Häufigkeit der objektiven Besserung von Symptomen belief sich auf sechs Fälle.

Im einzelnen verbesserten sich die Finger- und Handsklerosierung und die Raynaud-Symptomatik (je 4 Fälle), die Fingerkuppennekrosen (1) heilten ab, die Gesichtshaut wurde geschmeidiger (1) und die Gelenkbeweglichkeit erhöhte sich (3). Eine subjektive Besserung wurde fünfmal angegeben. Gelegentlich wurden Nebenwirkungen beobachtet: je einmal traten ein allergisches Exanthem und eine verstärkte Schweißneigung auf und zwangen zum Absetzen der AS-Kombinationstherapie. Über Nausea und Emesis (2 Fälle), Gewichtsverlust (1), Thorax- und Herzbeschwerden (2), Magenbeschwerden (1) sowie Stimmvertiefung und Dysmenorrhoe (je 1 Fall) wurde geklagt.

- Dextrane: Bei den neun Behandlungsfällen stellte sich nur dreimal eine objektiv positive Beeinflussung von Symptomen ein, gegenüber sechs Fällen ohne jede Besserung. Die Finger-Handsklerosierung, die Raynaud-Symptomatik und die Bewegungseinschränkung der Gelenke konnten in je einem Fall verbessert werden. Über subjektive Verbesserungen oder Nebenwirkungen der Dextrantherapie wurde nicht berichtet.

- Begleittherapie: Ausschließlich eine adjuvante Therapie verordnen wir in sechs Behandlungsfällen, von denen drei ein verbessertes Beschwerdebild zeigten. So wurde die Haut an Fingern und Händen deutlich weicher (2 Fälle), die Raynaud-Symptomatik trat weniger stark hervor (2), die Mundöffnung war nicht mehr eingeschränkt (1) und die Gelenke ließen sich besser bewegen (1). Einmal zeigte sich auch eine subjektive Verbesserung, Nebenwirkungen traten nicht auf.

Tabelle 11: Therapiebogen Akrosklerodermie

Sklerodermie-Typ: Akrosklerodermie, I

Form: b

Medikation	Behand- lungs- fälle	objektive Besserung	verbesser- te Symptome	subjektive Besserung	Neben- wirkungen	keine Besserung
D-Penicillamin						
D-Penicillamin u. Gluko- kortikoide						
Gluko- kortikoide						
Penicillin						
Penicillin und Dextran	8	6	3A 2B 1D	4	1a(1)	2
AS-Kombina- tion	9	6	4A 1D 4B 3H 1C	5	1i 1a(1) 1b(1) 2c	1k 1d 2e 1f
AS-Kombina- tion u. Gluko- kortikoide						
AS-Kombina- tion u. rheo- log. Ther.						
Gestagene						
Dextrane	9	3	1A 1H 1B	-	-	6
Vasoaktive Substanzen						
Begleit- therapie	6	3	2A 1E 2B 1H	1	-	3
Summe	32	18 (56%)				14 (44)

2.2 Proximal ascendierende Sklerodermie (Typ II)

2.2.1 Kasuistik

- Anamnese: Die Patientin Frau B. (Geburtsjahr 1944) klagte seit 1965 über eine zunehmende Versteifung der Fingergelenke. Im Frühjahr 1972 verstärkten sich während einer Schwangerschaft die Beschwerden in Form von schmerzhaften Bewegungseinschränkungen. An den Hand- und Fingergelenken sowie an Knien und Ellbogen traten dolente Schwellungen auf.

- Befund 1972: Eine gründliche Untersuchung zeigte eine straffe Sklerosierung des gesamten Integuments. Im Bereich der Finger und Zehen wurden eine Raynaud-Symptomatik, Sklerodaktylie sowie Schwellungen sämtlicher Gelenke festgestellt. Auch im Gesicht war die Haut straff gespannt, es fand sich eine leichte Mikrostomie und mäßige Hyperpigmentierung. Der Allgemein- und Ernährungszustand der Patientin war deutlich reduziert. Die Beweglichkeit aller Extremitäten war aktiv und passiv eingeschränkt, die Arme konnten kaum über die Horizontale erhoben werden. Im Blut lagen als Entzündungszeichen eine erhöhte BKS und Leukozytenzahl sowie erhöhte Titer von Gammaglobulinen und ANA vor. Die Erkrankung wurde als entzündliche Form einer proximal ascendierenden Sklerodermie (Typ IIa) eingestuft.

- Therapie: Die zweiwöchige stationäre Behandlung begann mit einem "Cortisonstoß", der von einer Infusionstherapie mit Penicillin, Gestagenen und Vitamin E abgelöst wurde. Das subjektive Befinden von Frau B. und ihr Allgemeinzustand besserten sich unter der antientzündlichen Therapie schnell. Sie konnte die Gelenke leichter und schmerzfreier bewegen, allerdings wurden einmal eingetretene Kontrakturen der Fingergelenke kaum beeinflusst.

- Befund 1976: Die Beschwerden hatten sich bis 1976 nicht wesentlich verschlechtert. Die Hände wiesen eine Sklerodaktylie und eine Raynaud-Symptomatik auf; Fingerkuppennekrosen lagen nicht vor. Die Gesichtshaut war im Sinne eines Maskengesichts mit Mikrostomie verändert. Die oberen Extremitäten und der Hals zeigten diffuse Sklerosierungen mit mäßiger Bewegungseinschränkung der Gelenke. Im Bereich sämtlicher großer Gelenke fanden sich Kalkablagerungen.

Wieder waren im Blut Entzündungszeichen nachweisbar. Ein spirometrischer Lungenfunktionstest und ein Ösophagusbreischluck ergaben keine pathologischen Befunde. Röntgenaufnahmen des Handskeletts stellten die für die Sklerodermie typisch lokalisierten Verkalkungen und arthrotische Veränderungen an den Ellbogengelenken dar.

- Therapie: Die einmonatige Therapie bestand aus der Kombinations-therapie aus Aldosteron, Spironolacton und K-Mg-Hydrogenaspartat. Als begleitende Maßnahmen wurden gymnastische Übungen und Isomukase-Salbe ^R verordnet. Der Allgemeinzustand wurde unter der Behandlung verbessert: das Wohlbefinden sowie Gewicht und Appetit normalisierten sich. Es kam zur Besserung der Haut- und Gelenkbefunde, wenngleich die Fingerbeweglichkeit nur gering zunahm. Die Haut im Gesicht und am Unterarm war wieder fältelbar.

Die Therapie wurde ambulant mit einer täglichen Dosierung von 200 mg Spironolacton und 3 x 350 mg K-Mg-Hydrogenaspartat weitergeführt. Die Fingerbeweglichkeit war weiter hochgradig eingeschränkt, es kam allerdings zu keiner weiteren Verschlechterung der Befunde. Die Kalzinose im Bereich der großen Gelenke bildete sich langsam zurück. An Nebenwirkungen der Therapie wurden vermehrtes Schwitzen, Dysmenorrhoe und orthostatische Dysregulationen mit Nausea berichtet.

- Befund 1977: Frau B. kam 1977 zu einer 14tägigen Therapie erneut in unsere Klinik: Die Anamnese ergab keine weitere Zunahme der Hautsymptomatik. Befallen waren die Finger, Hände und Füße, die oberen Extremitäten, der Hals, Gesicht und die großen Gelenke. Es ergaben sich weiterhin Zeichen einer Entzündung im Blut: die BKS und die Leukozytenzahl waren erhöht. Es lagen ANA und ein positiver Latex-Test vor.

- Therapie: Die AS-Kombinationstherapie wurde durch Cortison und adjuvante Maßnahmen ergänzt. Der Allgemeinzustand und die Funktionseinschränkungen der Gelenke verbesserten sich. Im Krankheitsverlauf zeigte sich eine geringe Aktivität. Bei den engmaschigen Kontrollen ergab die ambulante Therapie mit der AS-Kombinationsbehandlung und Cortison vorübergehende Erleichterung der Gesichtshaut- und Fingerbeschwerden.

- Befund 1978: Bis 1978 trat keine Verschlimmerung der Erkrankung ein. Frau B. konnte die Arbeiten im Haushalt selbständig verrichten. Sklerodaktylie und Maskengesicht mit Mikrostomie waren ausgeprägt vorhanden. In einer neuerlichen Ösophagusdurchleuchtung fiel eine deutliche Verminderung der Peristaltik auf. Schluckbeschwerden bestanden nicht. Lungenveränderungen waren nicht ersichtlich. Ein Nachweis arthritischer Veränderungen der Kniegelenke konnte erbracht werden.

- Therapie: Stationär wurde über 3 Wochen die Kombinationstherapie als Aldosteron, Spironolacton und K-Mg-Hydrogenaspartat sowie Prednison fortgeführt. Eine leichte Zunahme der Fingerbeweglichkeit und ein Nachlassen der Hautsklerosierung an Händen und Armen konnte dokumentiert werden.

1980 wurde die AS-Kombinationstherapie wegen des Stillstandes der Sklerodermie abgesetzt. Die Erkrankung zeigte keine weitere Progredienz, die Entzündungszeichen im Blut verschwanden und eine Änderung von Typ IIa nach IIb trat ein. Die Gesichtssklerosierung mit leicht verminderter Mikrostomie bestand fort. Die Raynaud-Symptomatik hatte etwas nachgelassen, ebenso die Kalzinose. Der Befall der Hände hatte zu Fingerkontrakturen mit hochgradiger Bewegungseinschränkung geführt. Der Verdacht auf eine Beteiligung innerer Organsysteme konnte in weiteren Untersuchungen ausgeschlossen werden. Die Befunde und der Krankheitsverlauf unter den verschiedenen Therapieformen sind aus dem Befundbogen (Tab. 12) ersichtlich.

Tabelle 12: Befundbogen proximal ascendierende Sklerodermie (Kasuistik)

Name: Frau B.		Geburtsdatum: 1944 Sklerodermie-Typ: II			
		Form: a; b			
Untersuchungstermin	1972	1976	1977	1978	1980
<u>örtliche Symptome:</u>					
Finger und Hand	+	+	+	+	+
Raynaud	+	+	+	+	+
Kuppennekrosen	-	-	-	-	-
Gesicht	+	+	+	+	+
Mikrostomie	+	+	+	+	+
Pigmentänderung	+	+	+	+	+
Teleangiektasien	-	-	-	-	-
Stamm	+	+	+	+	+
<u>system. Symptome:</u>					
Gelenke	+	+	+	+	+
Ösophagus	-	-	-	+	-
Lungen	-	-	-	-	-
Störung des AZ	+	-	-	-	-
Entzündung	+	+	+	+	-
Aktivität	-	-	-	-	-
Histologie	-	-	-	-	-
Spezielle Therapie	Cs,P,G	AS	AS+PR	AS+PR	AS+PR
Begleittherapie	S	S,KG	S,KG	Cr,B,KG	S,KG
Nebenwirkungen	-	+	-	-	-
subjektive Besserung	+	+	+	-	-
objektive Besserung	+	+	+	+	+

2.2.2 Ergebnisse

2.2.2.1 Übersichtsbogen (s. Tab. 13)

- allgemeine Daten: Insgesamt wurden 47 Patienten mit proximal ascendierender Sklerodermie behandelt. Davon waren fünf Männer, was einem Verhältnis Frauen : Männer von 8 : 1 entsprach. Die Altersverteilung lag zwischen 13 und 73 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 46 Lebensjahre. In 25 Fällen lag die Typ II-Sklerodermie in der entzündlichen Form a, bei den übrigen in der nicht entzündlichen Form b vor. Bei jedem Patienten wurden durchschnittlich mehr als zwei Medikamente systemisch verabreicht.

- Symptome: Die örtlichen und systemischen Symptome der 47 Patienten mit proximal ascendierender Sklerodermie waren in folgender Häufigkeit vertreten: Bei allen Kranken kam eine Hautsklerosierung im Finger- und Handbereich vor. In der Mehrzahl wurde eine Ausdehnung der Sklerosierung auf die Gesichtshaut (in 38 Fällen) mit Ausbildung einer Mikrostomie (in 42 Fällen) gefunden. An weiteren Symptomen zeigten sich schmerzlose oder schmerzhaftige Bewegungseinschränkungen der Finger- und Handgelenke (bei 41 Patienten), eine Raynaud-Symptomatik (bei 40), Schluckbeschwerden bei Ösophagusbefall (34), Pigmentverschiebungen (25), Fingerkuppennekrosen (24), Teleangiektasien (21), Atembeschwerden bei Lungenbeteiligung (16), gelenknahe Kalzinose (13) und eine schwere Störung des Allgemeinzustandes (12). Depressionen (3), Myositiden (2) und Parästhesien (2) beobachteten wir selten.

Die Häufigkeitsverteilung der Symptome bei Form a und Form b der proximal ascendierenden Sklerodermie geht aus Tabelle 13 hervor.

Tabelle 13: Übersichtsbogen proximal aszendierende Sklerodermie

Sklerodermie-Typ: Proximal aszendierende Sklerodermie, II (N = 47)

a = entzündliche Form b = nicht entzündliche Form

<u>allg. Daten:</u>		
Männer	3	2
Frauen	22	20
Lebensalter	13 - 73 Jahre	
Erkrankungs- form	25	22
Systemische Medikamente	mehr als 2 pro Pat.	
<u>Symptome:</u>		
Finger u. Hand	25	22
Raynaud	22	18
Fingerkuppen- nekrosen	16	8
Gesicht	22	16
Mikrostomie	22	20
Pigmentänderung	14	11
Teleangiektasien	11	10
Gelenke	24	17
Ösophagus	20	14
Lungen	12	4
Störung des AZ	6	6

2.2.2.2 Therapiebogen

Bei der proximal aszendierenden Sklerodermie ergab sich in 48% der Behandlungsfälle eine objektive Besserung des Beschwerdebildes, wenngleich sich diese oft nur zeitweise zeigte. Die Therapieauswirkungen wurden für die Erkrankungsformen a und b getrennt dargestellt.

2.2.2.2.1 entzündliche Form a (s. Tab. 14)

- D-Penicillamin: Von den drei Behandlungsfällen mit D-Penicillamin konnte nur in einem Fall von einer objektiven Besserung von Beschwerden, und zwar der Finger-, Hand- und Gesichtssklerosierung berichtet werden. Auch eine subjektive Verbesserung war eingetreten. Bei den zwei anderen Fällen wurde die Symptomatik nicht günstig beeinflusst, als Nebenwirkungen der Behandlung traten eine vermehrte Schwitzneigung und Magenbeschwerden auf.

- D-Penicillamin und Prednison: In einem Behandlungsfall kombinierte man D-Penicillamin mit Prednison. In diesem Fall kam es zu einem subjektiven und objektiven Gelingen der Therapie: ein Rückgang der Hautsklerosierung im Handbereich und der Mikrostomie und eine Abheilung der Fingerkuppennekrosen wurden erreicht.

- Glukokortikoide: Viermal wurden Kortikoide verordnet. In zwei Fällen davon stellte sich eine objektive Besserung durch vermehrten Bewegungsumfang der Gelenke dar, über eine subjektiv verbesserte Symptomatik berichtete ein Patient. Bei den zwei anderen Fällen hatte die Kortikoidbehandlung keine Auswirkungen auf das Krankheitsgeschehen.

- Penicillin: Eine Infusionstherapie mit Penicillin wurde in drei Behandlungsfällen bei Typ IIa-Sklerodermiepatienten durchgeführt. Dabei wurde in zwei Fällen eine geringe Besserung der peripher lokalisierten Sklerose sowie eine Zunahme der Gelenkbeweglichkeit objektiviert. Ein subjektiv besseres Befinden fand man in einem Fall. Keinen Einfluß hatte die Behandlung bei einem PSS-Patienten. Einmal mußte die Therapie wegen eines allergischen Exanthems unterbrochen werden.

- Penicillin und Dextran: Diese Therapiekombination zeigte in den drei Behandlungsfällen vereinzelt positive Effekte: bei zwei Patienten ging das Gespanntheitsgefühl an Fingern und Händen zurück.

- AS-Kombination: In insgesamt 30 Behandlungsfällen wurde die Kombinationstherapie aus Aldosteron, Spironolacton und K-Mg-Hydrogenaspartat durchgeführt. Den 18 Fällen mit objektiver und den 10 Fällen mit subjektiver Besserung der Beschwerden standen zwölf Behandlungsfälle ohne positive Therapieeffekte gegenüber. Die objektiv verbesserten Symptome waren wie folgt verteilt: Verbesserung der Finger-Handsklerosierung (in 11 Fällen), der Raynaud-Symptomatik (8), Abheilen der Fingerkuppennekrosen (5), Verminderung der Gesichtssklerosierung (6), der Mikrostomie (7), Erhöhung der Gelenkbeweglichkeit (11), Verminderung der Schluckbeschwerden (2) und eine Verbesserung einer schweren Störung des Allgemeinzustandes (1). Als Nebenwirkungen der AS-Kombinationstherapie wurden folgende Symptome beobachtet: Nausea und Emesis (in 5 Fällen), vermehrtes Schwitzen (4), Magenbeschwerden (4) und ein allergisches juckendes Exanthem (3). Weniger häufig traten ein Gewichtsverlust (in 2 Fällen), Thorax- und Herzschmerzen (2), eine Impotentia coeundi (2), Gynäkomastie (2), Stimmvertiefung (2), eine Dysmenorrhoe (2) und eine Hyperkalzämie (1) auf.

- AS-Kombination und Prednison: Eine zusätzliche Gabe von Prednison wurde in neun Behandlungsfällen durchgeführt. Davon stellte sich in sechs Fällen zumindest teilweise eine objektive Besserung folgender Beschwerden ein: Finger- und Handsklerosierung (5), Raynaud-Symptomatik (3), Gesichtssklerosierung (2), Mikrostomie (1), Bewegungseinschränkung der Gelenke (4) und Schluckbeschwerden (1). Das subjektive Befinden verbesserte sich in einem Fall. An Nebenwirkungen beobachteten wir in je einem Fall eine erhöhte Schweißneigung, eine Steroidakne, die eine Therapiebeendigung erforderlich machte und die Ausbildung eines Vollmondgesichtes. Keine Verbesserung oder ein Fortschreiten der Erkrankung fanden sich in drei Behandlungsfällen.

- AS-Kombination und rheologische Therapie: Bei den zwei Behandlungsfällen mit der AS-Kombination und einer rheologischen Behandlung stellte sich bei beiden ein subjektiv wie objektiv ge-

bessertes Beschwerdebild ein: durch ein Weicherwerden der Hautsklerosierungen an Fingern und Händen ließen sich die Gelenke in diesem Bereich besser bewegen.

- Gestagene: Dreimal behandelten wir Typ IIa-Sklerodermiekranken mit Gestagenen. Bei zwei dieser Fälle fand man ein teilweise verbessertes Krankheitsbild: in je einem Fall verminderte sich die Hautsklerosierung an Fingern und Händen und waren die Gelenke freier beweglich.

- Dextrane: In zwei Behandlungsfällen, die beide eine geringe Besserung erbrachten, kam eine Dextran-Therapie zur Anwendung. Dabei wurde die Haut an Fingern und Händen weicher und geschmeidiger, und die Raynaud-Symptomatik trat weniger stark in Erscheinung (in je einem Fall).

- Vasoaktive Substanzen: Die alleinige Anwendung vasoaktiver Substanzen führte in einem Behandlungsfall zu keiner verbesserten Symptomatik.

- Begleittherapie: Ausschließlich mit einer adjuvanten Therapie, also Hautpflege mit Externa und physikalischen Maßnahmen wie Krankengymnastik und Wärmeanwendung, behandelten wir in zwei Fällen, ohne daß jedoch eine Verschlechterung des Krankheitsbildes verhindert werden konnte. Die zusätzliche Begleittherapie war bei sämtlichen Patienten fester Bestandteil des Behandlungskonzeptes (s. S.16).

Tabelle 14: Therapiebogen entzündliche proximal aszendierende Sklerodermie

Sklerodermie-Typ: Proximal aszendierende Sklerodermie, II Form: a

Medikation	Behand- lungs- fälle	objektive Besserung	verbesser- te Symptome	subjektive Besserung	Neben- wirkungen	keine Besserung
D-Penicillamin	3	1	1A 1D	1	1b, 1f	2
D-Penicillamin u. Gluko- kortikoide	1	1	1A 1E 1C	1	-	-
Gluko- kortikoide	4	2	2H	1	-	2
Penicillin	3	2	1A 1E 1D 1H	1	1a(1)	1
Penicillin und Dextran	3	3	2A 2H	2	-	-
AS-Kombina- tion	30	18	11A 1L 8B 7E 5C 11H 6D 2I	10	3a(1), 2e 2i 4b 4f 2k 5c(2), 2g 1n 2d 2h	12
AS-Kombina- tion u. Gluko- kortikoide	9	6	5A 1E 3B 4H 2D 1I	1	1b 1m 11(1)	3
AS-Kombina- tion u. rheo- log. Ther.	2	2	2A 2H	2	-	-
Gestagene	3	2	1A 1H	1	-	1
Dextrane	2	2	1A 1B	-	-	-
Vasoaktive Substanzen	1	-	-	-	-	1
Begleit- therapie	2	-	-	-	-	2
Summe	63	39 (62%)				24 (38%)

2.2.2.2.2 nicht entzündliche Form b (s. Tab. 15)

- D-Penicillamin: Bei den Patienten mit einer Typ IIb-Sklerodermie wurde in acht Fällen eine D-Penicillamintherapie verordnet. In einem Fall kam es zu einer zeitweiligen Besserung der Raynaud-Symptomatik und zu einer subjektiven Erleichterung. Zweimal trat unter der Behandlung ein juckendes allergisches Exanthem auf, das in einem Fall eine Unterbrechung der Therapie erforderlich machte. In sieben Behandlungsfällen stellten sich weder Krankheitsstillstand noch Verbesserungen der Beschwerden ein.

- D-Penicillamin und Prednison: Einmal wurde D-Penicillamin mit Prednison kombiniert. Eine Besserung konnte nicht festgestellt werden.

- Penicillin: Die Penicillin-Infusionstherapie kam in vier Behandlungsfällen zur Anwendung, doch zeigte sich keine Verbesserung der Symptomatik. Ein allergisches Exanthem mit Pruritus zwang in einem Fall zum Absetzen der Behandlung.

- Penicillin und Dextran: Bei den sechs Behandlungsfällen wurde bei der Hälfte eine objektiv verbesserte Symptomatik als verminderte Handsklerosierung und verbesserte Gelenkbeweglichkeit festgehalten (in je zwei Fällen). Eine subjektive Verbesserung wurde in zwei Fällen angegeben.

- AS-Kombination: Auch bei der Typ IIb-Sklerodermie war die Kombinationstherapie aus Aldosteron, Spironolacton und K-Mg-Hydrogenaspartat mit 19 Behandlungsfällen am häufigsten vertreten. Elf Fällen mit positiver Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch objektiv verbesserte Symptome standen acht Fälle ohne günstige Einflüsse gegenüber. Die erfaßten Besserungen waren: Verminderung der Sklerosierung an Fingern und Händen (in 7 Fällen), der Raynaud-Symptomatik (3 Fälle), der Gesichtssklerosierung (3), der Pigmentverschiebungen (1), Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit (7), der Schluckbeschwerden (2), der Atembeschwerden (1) sowie der schweren Beeinträchtigung des AZ (1). Wie bei vielen anderen Therapieformen wurden schwerwiegende systemische Symptome nur sehr selten beeinflusst. In sechs Behandlungsfällen wurde über eine subjektive Besserung berichtet. In drei Fällen führte die Behandlung zu

Nausea und Emesis, die deshalb unterbrochen werden mußte. Zudem wurden in je einem Fall Thorax- und Herzschmerzen sowie eine Stimmvertiefung registriert.

- Gestagene: Die leichte objektive Besserung eines Behandlungsfalles mit Gestagenen äußerte sich als erhöhte Beweglichkeit der Gelenke.

- Dextrane: Mit einer Dextrantherapie wurden Sklerodermiepatienten in drei Behandlungsfällen versorgt. In einem Fall erhöhte sich das Wohlbefinden des Patienten, und objektiv entwickelte sich eine Verbesserung von Finger- und Handsklerosierung sowie Raynaud-Symptomatik. In zwei Fällen ließ sich kein Einfluß auf den Erkrankungsverlauf ausmachen.

- Vasoaktive Substanzen: Bei keinem der zwei Behandlungsfälle mit vasoaktiven Substanzen konnte man einen positiven Einfluß auf den Krankheitsverlauf ausüben.

- Begleittherapie: In zehn Behandlungsfällen wurde lediglich eine Begleittherapie verordnet. Diese brachte in einem Fall eine objektive Verbesserung der Handsklerosierung, in den neun übrigen Fällen bewirkten die Maßnahmen keine Befundbesserung.

abelle 15: Therapiebogen nicht entzündliche proximal ascendierende Sklerodermie

Sklerodermie-Typ: Proximal ascendierende Sklerodermie, II Form: b

Medikation	Behandlungsfälle	objektive Besserung	verbesserte Symptome	subjektive Besserung	Nebenwirkungen	keine Besserung
-Penicillamin	8	1	1B	1	2a(1)	7
-Penicillamin u. Glukokortikoide	1	-	-	-	-	1
Glukokortikoide						
Penicillin	4	-	-	-	1a(1)	4
Penicillin und Dextran	6	3	2A 2H	2	-	3
S-Kombination	19	11	7A 3B 3D 1F 7H 2I 1K 1L	6	3c(2) 1e 1i	8
S-Kombination u. Glukokortikoide						
S-Kombination u. rheog. Ther.						
Estrogene	1	1	1H	-	-	-
Dextrane	3	1	1A 1B	1	-	2
Immunosuppressive Substanzen	2	-	-	-	-	2
Physiotherapie	10	1	1A	-	-	9
Gesamtsumme	54	18 (33%)				36 (67%)

2.3 Stammsklerodermie (Typ III)

2.3.1 Kasuistik

- Anamnese: Der Patient Herr S. (geboren 1934) bemerkte 1979 ein Spannungsgefühl in den Fingern und ein "Absterben" von Händen und Füßen bei Kälteeinfluß. Er klagte über Schmerzen in Finger- und Kniegelenken und in der Wirbelsäule. Eine Morgensteifigkeit der Fingergelenke und Arthralgien und Bewegungseinschränkungen von Schulter- und Handgelenken wurden angegeben. Zudem fanden sich Schluckbeschwerden und eine Impotentia coeundi.

- Befund 1980: Die Untersuchung 1980 ergab Hautveränderungen, die primär vom Stamm ausgegangen waren, später Hände, Füße und Unterarme befallen hatten und die sich als livide Verfärbung und ödematöse Schwellung zeigten. An den Fingerspitzen waren Reste punktförmiger Nekrosen sichtbar. Die Gesichtshaut war auffällig straff und faltenlos mit perioralen radiären Einziehungen, die die Mikrostomie betonten. Das Zungenbändchen war verkürzt. Die Haut des Körperstammes war straff gespannt. An Entzündungszeichen im Blut fanden sich eine stark erhöhte Leukozytenzahl und BKS und ein hoher ANA-Titer bei positivem Waaler-Rose-Test. Ösophagusbreischluck, -manometrie und -szintigraphie ergaben übereinstimmend eine massive Störung der Speiseröhrenfunktion. Die Thoraxübersichtsaufnahme wies in den Unterfeldern vermehrte fibrotische Einlagerungen auf, die für Sklerodermie typisch waren. Die Histologie ergab eine Anhäufung von Entzündungszellen im Gewebe und war mit der Diagnose der PSS vereinbar. Die Krankheit wurde als entzündliche Stammsklerodermie (Typ IIIa) mit hoher Aktivität klassifiziert.

- Therapie: Eine Penicillin-Infusionstherapie mußte wegen eines allergischen Exanthems abgebrochen werden. Auch die folgende D-Penicillamin-Behandlung wurde wegen einer Thrombozytopenie abgesetzt. Lediglich die Verabreichung von Glukokortikoiden wurde über vier Monate beibehalten. Dabei kam es bis zum Ende des Jahres 1980 zu keiner deutlichen Verbesserung der Beschwerden. Insbesondere die zunehmend starken Gelenkschmerzen beeinträchtigten das Allgemeinbefinden des Patienten erheblich.

- Befund 1981: Im Frühjahr 1981 zeigte die klinische Untersuchung einen Hautbefall des gesamten Integuments mit Betonung von Unterarmen, Händen, Füßen und Gesicht. Die Finger waren ödematös geschwollen und wiesen abgeheilte Fingerkuppennekrosen auf; am Handrücken fielen De- und Hyperpigmentierungen auf. Eine Raynaud-Symptomatik wurde geschildert und war provozierbar. Im Gesicht und in anderen Körperregionen zeigte sich ein straff gespanntes Integument mit verstrichenen Hautfalten. Die Mundöffnung war beeinträchtigt, das Zungenbändchen verkürzt. Wieder waren mehrere Entzündungsparameter stark positiv. Die Ösophagusfunktionsszintigraphie ließ eine hochgradige motorische Störung im unteren Ösophagusabschnitt erkennen. Die Lungenübersichtsaufnahme zeigte basalstreifige Verschattungen, die Vitalkapazität war herabgesetzt. Untersuchungen von Herz und Nieren gaben keinen Anhalt für die Beteiligung dieser Organe. Der Befund der Hautbiopsie sprach für eine Sklerodermie.

- Therapie: Während eines dreiwöchigen stationären Aufenthalts wurde Herr S. mit der Kombinationstherapie aus Aldosteron, Spironolacton und K-Mg-Hydrogenaspartat behandelt. Äußerlich wurden Pelamoorlaugenbäder und Isomukase-Salbe^R verordnet. Bei der Entlassung lag eine Verbesserung des Hautbefundes von Gesicht und Händen vor, die jedoch nur vorübergehend anhielt. Ehemals gespannte Bezirke waren wieder fältelbar. Im Handbereich wurde dadurch die Gelenkbeweglichkeit erhöht (s. Tab. 16).

Die anfänglichen Therapieerfolge dauerten jedoch nicht an. Nach Absetzen der ambulant weitergeführten AS-Kombinationstherapie kam es zu einer weiteren Verschlechterung des Allgemeinzustands, so daß der Patient schließlich an der Typ III-PSS verstarb.

Tabelle 16: Befundbogen Stammsklerodermie (Kasuistik)

Name: Herr S.		Geburtsdatum: 1934 Sklerodermie-Typ: III			
		Form: a			
Untersuchungstermin	I/1980	III/1980	1981		
<u>örtliche Symptome:</u>					
Finger und Hand	+	+	+		
Raynaud	+	+	+		
Kuppennekrosen	-	-	-		
Gesicht	+	+	+		
Mikrostomie	+	+	+		
Pigmentänderung	-	+	+		
Teleangiektasien	-	-	-		
Stamm	+	+	+		
<u>system. Symptome:</u>					
Gelenke	+	+	+		
Ösophagus	+	+	+		
Lungen	+	+	+		
Störung des AZ	+	-	+		
Entzündung	+	+	+		
Aktivität	+	+	+		
Histologie	+	-	+		
Spezielle Therapie	(P), (DPA) Cs	Cs	AS		
Begleittherapie	B	-	B, S		
Nebenwirkungen	+	-	-		
subjektive Besserung	-	-	-		
objektive Besserung	-	-	-		

2.3.2 Ergebnisse

2.3.2.1 Übersichtsbogen (s. Tab. 17)

- allgemeine Daten: Die Gruppe der Patienten mit Typ III-Sklerodermie bestand aus drei Männern und einer Frau im Alter zwischen 37 und 57 Jahren (Altersgipfel 46 Jahre). Die Stammsklerodermie war durchweg als entzündliche Erkrankungsform vertreten und durch teilweise ausgeprägte Krankheitsaktivität charakterisiert. An systemischen Medikamenten wurden im Durchschnitt bis zu vier Präparate verordnet.

- Symptome: Bei allen Patienten lag ein Hautbefall von Fingern, Händen und Stamm vor, und jeder klagte über Schluckbeschwerden. Als weitere Symptome fanden sich: Gesichtssklerosierung (bei drei Patienten), eine Raynaud-Symptomatik (bei drei Patienten), Pigmentverschiebungen (3), Bewegungseinschränkung der Gelenke (3), Fingerkuppennekrosen (2), Atembeschwerden (2), stark beeinträchtigter Allgemeinzustand (2) und Teleangiektasien (bei einem Patienten). Zudem wurde eine Kalzinose und eine Muskelatrophie bei je einem Kranken gefunden.

Tabelle 17: Übersichtsbogen Stammsklerodermie

Sklerodermie-Typ: Stammsklerodermie, III

(N = 4)

<u>allg. Daten:</u>	
Männer	3
Frauen	1
Lebensalter	37 - 57 Jahre
Erkrankungs- form	alle 4 Pat.: entzündliche Form a
Systemische Medikamente	etwa 3 pro Pat.
<u>Symptome:</u>	
Finger u. Hand	4
Raynaud	3
Fingerkuppen- nekrosen	2
Gesicht	3
Mikrostomie	4
Pigmentänderung	3
Teleangiektasien	1
Gelenke	3
Ösophagus	4
Lungen	2
Störung des AZ	2

2.3.2.2 Therapiebogen (s. Tab. 18)

Von den Fällen mit Stammsklerodermie konnte nur in 18% eine objektive Verbesserung der Symptomatik erbracht werden.

- D-Penicillamin: Einmal kam die D-Penicillamin-Therapie zur Anwendung. Diese Therapie mußte dann allerdings wegen eines allergischen Exanthems und Pruritus abgebrochen werden.

- D-Penicillamin und Prednison: Die zusätzliche Verabreichung von Prednison ergab in einem Behandlungsfall eine objektive Besserung der Finger- und Handsklerosierung und der Beweglichkeit der Gelenke. Allerdings wurde auch von diesem Patient über ein juckendes Exanthem berichtet.

- Glukokortikoide: Kortikoide wurden in einem Behandlungsfall ohne einen günstigen Therapieeffekt eingesetzt. Dabei kam es zur Ausbildung einer Steroidakne und eines Vollmondgesichtes, welche ein Absetzen erforderlich machten.

- Penicillin: In einem weiteren Fall entwickelte sich nach Penicillin-Infusionen ein allergisches Exanthem, das zum Abbruch der Behandlung ohne einen Therapieerfolg zwang.

- AS-Kombination: Die Kombinationstherapie aus Aldosteron, Spironolacton und K-Mg-Hydrogenaspartat führte in einem von zwei Behandlungsfällen zur Verbesserung der Finger-, Hand- und Gesichtssklerosierung sowie der Beweglichkeit der Gelenke. Nebenwirkungen wurden nicht bemerkt.

- AS-Kombination und Prednison: In zwei Behandlungsfällen, in denen die AS-Kombinationsbehandlung mit Prednison kombiniert verabreicht wurde, konnte keine Besserung von Symptomen erreicht werden. Ein allergisches Exanthem machte in einem Fall das Absetzen der Therapie erforderlich, außerdem trat einmal ein Gewichtsverlust auf.

- Vasoaktive Substanzen: Unter einer rheologischen Therapie mit vasoaktiven Substanzen zeigte ein Behandlungsfall keine Verbesserung der Symptomatik.

- Begleittherapie: In weiteren zwei Behandlungsfällen wurden Stammsklerodermie-Patienten lediglich mit einer adjuvanten Therapie versorgt. Der Krankheitsprozeß schritt in beiden Fällen langsam fort.

Tabelle 18: Therapiebogen Stammsklerodermie

Sklerodermie-Typ: Stammsklerodermie, III

Form: a

Medikation	Behandlungsfälle	objektive Besserung	verbesserte Symptome	subjektive Besserung	Nebenwirkungen	keine Besserung
D-Penicillamin	1	-	-	-	1a(1)	1
D-Penicillamin u. Glukokortikoide	1	1	1A 1H	-	1a	-
Glukokortikoide	1	-	-	-	11 1m(1)	1
Penicillin	1	-	-	-	1a(1)	1
Penicillin und Dextran						
AS-Kombination	2	1	1A 1D 1H	-	-	1
AS-Kombination und Prednison	2	-	-	-	1a(1) 1d	2
AS-Kombination u. rheolog. Ther.						
Gestagene						
Dextrane						
Vasoaktive Substanzen	1	-	-	-	-	1
Begleittherapie	2	-	-	-	-	2
Summe	11	2 (18%)				9 (82%)

Therapieformen

Die Zusammenfassung der Therapieeffekte aller Behandlungsfälle geschieht in der Gesamtdarstellung der Therapiebögen in Tabelle 19 und in Abbildung 2. Die Wirksamkeit einzelner Therapieformen in Bezug auf Erkrankungstyp und -form soll im nächsten Teil der Arbeit besprochen werden.

Tabelle 19: Gesamtdarstellung der Therapiebögen

Indikation	Behandlungsfälle	objektive Besserung	verbesserte Symptome	subjektive Besserung	Nebenwirkungen	keine Besserung
Penicillamin	12	2	1A 1D 1B	2	3a(2) 1i 1b 1o	10
Penicillamin Glukokortikoide	3	2	2A 1E 1C 1H	1	1a	1
Glukokortikoide	5	2	2H	1	1i 1m(1)	3
Penicillin	8	2	1A 1E 1D 1H	1	3a(3)	6
Penicillin und Dextran	17	12	7A 1D 2B 4H	8	1a(1)	5
-Kombination	60	36	23A 11D 4I 15B 7E 1K 6C 22H 1L	21	4a(2) 5e 4i 5b(1) 5f 3k 7c(2) 2g 1n 3d 2h	24
-Kombination u. Glukokortikoide	11	6	5A 1E 3B 4H 2D 1I	1	1a(1) 1d 1m 1b 1i(1)	5
-Kombination u. rheolog. Ther.	2	2	2A 2H	2	-	-
stagen	4	3	1A 2H	1	-	1
extrane	14	6	3A 1H 3B	1	-	8
soaktive bstanzen	4	-	-	-	-	4
gleit- erapie	20	4	3A 1E 2B 1H	1	-	16
name	160	77 (48%)				83 (52%)

Die hellen linken Säulen geben die Anzahl der Behandlungsfälle mit objektiv gebesserter Symptomatik an, die dunklen rechts davon die Fälle, bei denen sich keine Besserung einstellte. Die Abkürzungen der Therapieformen sind in Schlüssel 1 ersichtlich.

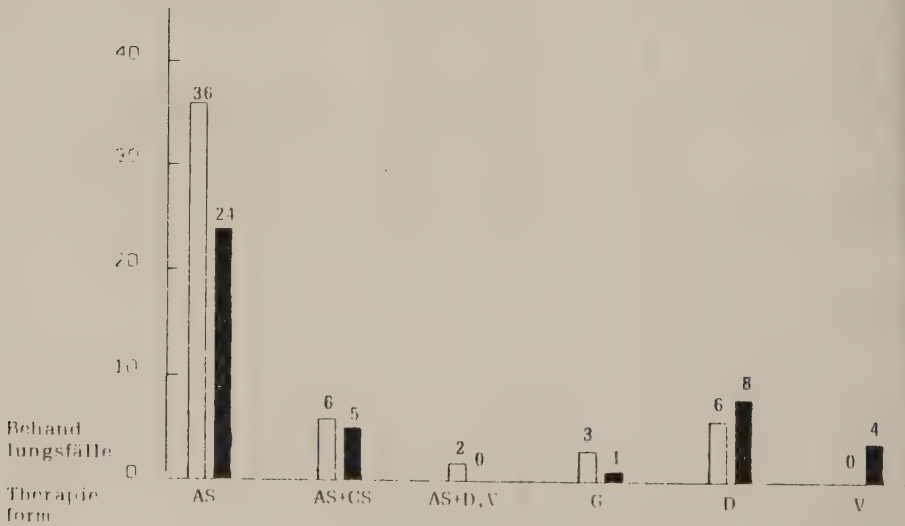
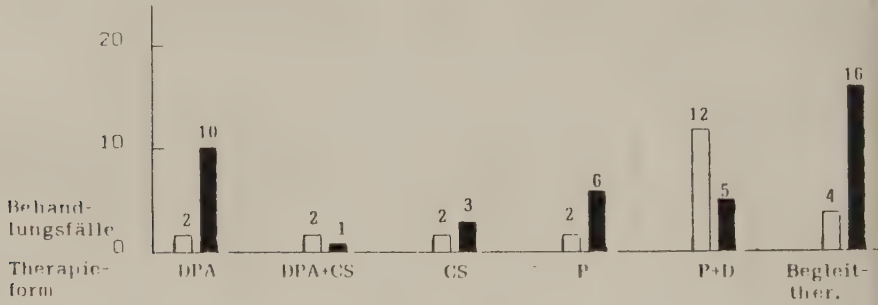


Abbildung 2

D. BESPRECHUNG UND ZUSAMMENFASSUNG

Die in unserer Klinik zwischen 1970 und 1980 behandelten 65 Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie wurden über einen längeren Zeitraum unter verschiedenen Therapieformen beobachtet. Es wurde gezeigt, daß mit einigen Medikationen, wenn sie dem Sklerodermie-Typ und der Erkrankungsform entsprechend eingesetzt werden, Verbesserungen von Krankheitssymptomen zu erreichen sind.

Die Beurteilung von Therapieeffekten wurde wie in anderen Studien nach klinischen Kriterien vorgenommen. Der unberechenbare Verlauf der Sklerodermie und das Fehlen objektivierbarer Parameter komplizierten dabei die Beurteilung. Nicht selten standen kurzfristige Therapieerfolge zu langfristigen kontinuierlichen Verschlechterungen im Widerspruch.

Als häufigste Verbesserung wurde ein Weicherwerden der Haut und eine Zunahme der Gelenkbeweglichkeit beobachtet (vgl. Tab. 11, 14, 15, 18). Die Relevanz dieser Therapieeffekte im Hinblick auf die Langzeitprognose, welche in der Regel durch die fortschreitenden extrakutanen Manifestationen bestimmt wird, ist nur von untergeordneter Bedeutung. Der Befall von Ösophagus und Lungen war zumeist zunehmend und wurde nur in Ausnahmefällen günstig beeinflußt.

Im folgenden Teil sollen unterschiedliche Aspekte in Bezug auf das Ansprechen der Therapie aufgezeigt und die Therapieformen zusammenfassend besprochen werden.

1. T h e r a p i e f o r m e n

1.1 Entzündungshemmende und antiproliferativ-wirksame Therapie

D-Penicillamin: Die Erfahrungen mit einer langfristigen D-Penicillamin-Behandlung sind vielfältig aber kontrovers (4, 20, 37, 47). Eine aktuelle, kontrollierte Studie wies bei einer Erkrankungsdauer von weniger als drei Jahren eine Verminderung der Hautsklerosierung und eine Verlangsamung beim Befall innerer Organe nach (109). Diese positiven Ergebnisse konnten bei uns nicht bestätigt werden. In der Mehrzahl vergleichbarer Behandlungsfälle (80%) wurde weder eine Verbesserung noch ein Stillstand des Krankheitsverlaufs erreicht.

Am häufigsten verordneten wir D-Penicillamin bei Patienten mit nicht entzündlicher proximal ascendierender Sklerodermie, doch es kam nur in zwölf Prozent der Fälle zu einer Verbesserung von Symptomen. Unterschiede im Ansprechen der Therapie hinsichtlich der Entzündungsform wurden nicht beobachtet, dagegen ließen sich bei einem Drittel der Behandlungsfälle Nebenwirkungen feststellen.

Gute Therapieergebnisse und relativ geringe Nebenwirkungen zeigten sich bei den wenigen Behandlungsfällen mit D-Penicillamin und Glukokortikoiden bei Kranken mit entzündlichen Formen von proximal ascendierender und Stammsklerodermie. Die extrakutane Manifestationsrate der PSS wurde aber nicht beeinflusst.

Glukokortikosteroide: Von einer Behandlung mit niedrigdosierten Glukokortikosteroiden weiß man, daß sie die entzündliche Komponente der PSS beeinflussen können (13, 19, 49, 53). Anderen Studien zufolge ist die Therapie wirkungslos (5, 6). Bei uns wurden Kortikosteroide nur bei den entzündlichen Krankheitsbildern eingesetzt, worauf sich in der Hälfte der Behandlungsfälle mit proximal ascendierender Sklerodermie Verbesserung der Gelenksymptomatik einstellte. Bei Stammsklerodermie blieb diese Behandlung ohne Effekt.

Penicillin: Einer Empfehlung der Penicillin-Infusionstherapie können wir uns aufgrund wenig überzeugender Behandlungsergebnisse und den damit verbundenen häufigen Nebenwirkungen im wesentlichen nicht anschließen. Eine Ausnahme bildete die entzündliche Typ II-PSS.

Penicillin und Dextran: Die in unserer Klinik häufiger angewandte Kombinationsbehandlung aus Penicillin und Dextran führte bei Akrosklerodermie und proximal ascendierender Sklerodermie unter Berücksichtigung einer Zunahme der Hautelastizität und der Gelenkbeweglichkeit bei 71% der behandelten Patienten zum besten Ergebnis unserer Untersuchung. Allerdings darf eine solche Verbesserung von Hautsymptomen nicht zu dem Schluß verleiten, daß durch diese Therapieform prognostisch entscheidende Hauptsymptome wie schwerste Gelenkkontrakturen oder Lungenbefall beeinflusst werden können. Einen größeren Anteil an der Besserungsrate hatten die Fälle mit entzündlicher Typ II-Erkrankungsform gegenüber denjenigen mit Ib- und IIb-Sklerodermie. Patienten mit relativ neu aufgetretener

Krankheit konnte ebenso häufig wie Kranken mit fortgeschrittenen Erscheinungsbildern geholfen werden. Nebenwirkungen in dieser Gruppe traten vergleichsweise selten auf. Zumindest eine Beeinflussung der Störungen der Mikrozirkulation scheint durch die kombinierte Anwendung von Penicillin und Dextranen möglich und sollte Anlaß zu weiteren Studien sein.

Die Ergebnisse der entzündungshemmenden und antiproliferativ-wirksamen Therapie waren insgesamt mäßig und lassen die Frage nach ihrer Wirksamkeit offen (s. Abb. 2). Selbst bei den entzündlichen Sklerodermieformen wurde oft keine nennenswerte Besserung der Beschwerden erreicht.

1.2 Hormonelle Therapie

Mineralosteroide: Die relativ neue Behandlung mit Aldosteron, Spironolacton und K-Mg-Hydrogenaspartat (AS-Kombinationstherapie), deren Wirkungsmechanismus noch unklar ist, wurde erst an wenigen Patientenkollektiven untersucht (10, 24, 59). In unserer Studie wurde diese Therapieform in 60 Behandlungsfällen über einen meist mehrjährigen Zeitraum konsequent angewandt. In insgesamt 60% davon stellte sich eine bemerkenswerte und in vielen Fällen zufriedenstellende Verbesserung der Beschwerden, am häufigsten der Hautsklerosierung, der Raynaud- und Gelenksymptomatik ein. Die AS-Kombinationstherapie sprach am besten bei der Akro- und der proximal ascendierenden Sklerodermie an; wesentliche Unterschiede konnten weder in Bezug auf die Entzündungsformen noch hinsichtlich der Erkrankungsdauer ausgemacht werden. Ösophagus- und Lungenbefall waren meistens progredient.

Ohne die überwiegend positiven Ergebnisse der kombinierten Therapieformen AS-Kombination und Penicillin und Dextran wären die Behandlungsergebnisse bei allen nicht entzündlichen Erkrankungsformen enttäuschend ausgefallen.

Die kürzlich abgeschlossene Doppelblindstudie über die Effektivität der oralen Spironolactontherapie ergab insgesamt keinen wesentlichen Unterschied zwischen Therapie- und Placebokontrollgruppe (). Nur zwei der untersuchten Parameter, nämlich die Hautsklerosierung

der Hände und die Bewegungseinschränkung der Finger, zeigten übereinstimmend mit unseren Beobachtungen in zahlreichen Behandlungsfällen eine signifikante objektive Besserung. Bei allen anderen Symptomen konnte keine nennenswerte Beeinflussung verzeichnet werden. Somit scheint auch die orale Spironolactontherapie kein ausreichendes Behandlungskonzept darzustellen.

Mineralo- und Glukokortikoide: Eine gleichzeitige Gabe von Glukokortikoiden und der AS-Kombinationstherapie sollte den entzündlichen Sklerodermieformen vorbehalten bleiben. Bis auf die Behandlungsfälle mit Stammsklerodermie konnten wir mit dieser Therapie bei den a-Formen hinsichtlich der kutanen Manifestationen ein gutes Gesamtergebnis (54% gebesserte Behandlungsfälle) erzielen. Eine Progredienz des internen Befalls wurde aber nicht verhindert.

Gestagene: Die Meinungen zur Anwendung von Gestagenen gehen auseinander (49, 51, 64, 66). Generelle Aussagen lassen sich wegen der wenig zahlreichen, im übrigen aber günstig beeinflussten Behandlungsfälle bei beiden Formen proximal ascendierender Sklerodermie nicht machen.

1.3 Rheologische Therapie

Die funktionellen Gefäßstörungen bei Sklerodermiekranken insbesondere bei Akrosklerodermie gaben immer wieder Anlaß zu der Empfehlung, Dextrane und vasoaktive Medikamente (Antisymphotonica u.a.) einzusetzen (49, 94). Unsere Ergebnisse decken sich mit den Erfahrungen früherer Studien (11, 12), die zumeist keinen nennenswerten Einfluß auf den Verlauf der Krankheit bestätigen konnten. Wegen der insgesamt schlechten Behandlungserfolge, selbst bei Patienten mit ausgeprägten Störungen der Vasomotorik und Mikrozirkulation, können wir die alleinige rheologische Therapie nicht als Mittel der Wahl empfehlen. Über die günstigen Auswirkungen bei einer Kombination mit Penicillin wurde bereits berichtet.

Dextrane: Die Anwendung von niedermolekularen Dextranen zeigte in unserer Klinik nur bei einem Drittel der Akrosklerodermiefälle eine objektive Verbesserung der örtlichen Symptome. Bei der proximal ascendierenden Sklerodermie konnte wenigstens bei über der Hälfte

der Fälle eine positive Beeinflussung von Hautsklerosierung und Gelenkbeweglichkeit herbeigeführt werden.

Vasoaktive Medikamente: Vasoaktive Medikamente zeigten durchweg keine Wirkung auf den Krankheitsverlauf.

1.4 Begleittherapie

Über die Notwendigkeit einer begleitenden symptomatischen Therapie bei progressiver systemischer Sklerodermie bestehen keine Zweifel (13, 49, 53). Hautpflege und physikalische Maßnahmen müssen eine umfassende Behandlung abrunden und können oftmals das Wohlbefinden des Kranken steigern. Mit Ausnahme einiger Fälle mit akuter nicht entzündlicher Akrosklerodermie brachte die alleinige Behandlung mit adjuvanten Therapieformen ein erwartungsgemäß schlechtes Ergebnis (20% der Behandlungsfälle) und kann somit nicht empfohlen werden.

2. E r k r a n k u n g s d a u e r

In einer neueren Studie wurde gezeigt, daß die Therapieerfolge für Patienten mit akuter fulminanter Sklerodermie und kurzer Krankheitsanamnese am günstigsten ausfielen (5, 6). Auch bei uns lagen die meisten positiven Resultate bei den zahlreichen Behandlungsfällen, die die ersten Anzeichen der Erkrankung vor 1-4 Jahren und vor 5-8 Jahren bemerkt hatten (in 49% bzw. 48% eine Besserung unter Therapie). Eine Verbesserung von Symptomen war bei der "älteren" Sklerodermie mit einem Erkrankungsalter von 9-12 Jahren (in 29% der Fälle) und von über 12 Jahren (33%) nur seltener zu erreichen. Dies weist auf die Wichtigkeit einer frühzeitigen diagnostischen Einstufung der Sklerodermie und einer auf Krankheitstyp und -form angepaßten Therapieform hin.

Eine detaillierte Aussage bezüglich einzelner Behandlungsformen läßt sich nicht machen.

Die relativ guten Therapieergebnisse bei den "jungen" Erkrankungsfällen dürfen andererseits nicht zu der Annahme verleiten, mit einer

frühzeitig einsetzenden Behandlung ließe sich ein Fortschreiten der Sklerodermie verhindern. Bestenfalls können einzelne Symptome vorübergehend verbessert oder die Erkrankung in der Geschwindigkeit ihres Fortschreitens leicht gebremst werden. Bei den meisten Therapieformen kommt es zu keiner Verlangsamung des prognostisch entscheidenden progredienten Befalls von Ösophagus, Lunge und anderen Organen.

Auch wurde gezeigt, daß bei vielen Patienten mit einer nicht entzündlichen Sklerodermieform eher damit gerechnet werden muß, daß die bereits vorliegenden Krankheitszeichen irreversibel sind, während der therapeutische Nutzen bei entzündlichen (zumeist "jungen") Erkrankungsformen offensichtlich größer ist.

Die bei länger bestehenden Krankheitsfällen empfohlenen, meist aggressiven Medikamente zeigten nicht selten erhebliche Nebenwirkungen, die ihren Einsatz nicht rechtfertigen.

Bis heute gibt es noch keine allgemein anerkannte gesicherte Therapie der Sklerodermie. Die Lösung des ätiologischen Problems würde wahrscheinlich die Frage nach einer kausalen Behandlung beantworten.

In den letzten zwei Jahrzehnten sind zahlreiche Medikationen vorgeschlagen worden, die jedoch oft die hohen Erwartungen enttäuschten und genauen klinischen Prüfungen nicht standhalten konnten.

Endgültigen Aufschluß über die Wirksamkeit der unterschiedlichen Therapieformen können nur breitangelegte Doppelblindstudien geben. In der Regel fehlen solche Erhebungen, die an einem genügend großen und klassifizierten Krankengut über ausreichend lange Zeit durchgeführt wurden. Schwierigkeiten bei der Objektivierung von Befunden, bei der Bestimmung der Krankheitsaktivität und bei der langfristigen Beurteilung von Therapieerfolgen müssen durch die Erarbeitung standardisierter Untersuchungsverfahren überwunden werden.

Unter Berücksichtigung aller Mitteilungen aus der Literatur können wir unsere Erfahrungen abschließend in den in Tabelle 20 dargestellten Therapieempfehlungen zusammenfassen.

Tabelle 20: Therapiemöglichkeiten bei den verschiedenen Typen der progressiven systemischen Sklerodermie

Sklerodermie-Typ	Akrosklerodermie		proximal-azend. Sklerodermie		Stammsklerodermie	
	Ia	Ib	IIa	IIb	IIIa	IIIb
D-Penicillamin	+	+	+	-	-	-
PA + Prednison	-	-	++	+	++	+
Kortikosteroide	-	-	++	+	++	+
Denicillin	+	-	+	-	+	-
Denicillin + Extran	+	++	++	++	-	-
Pirfenidone- kombination (ASA)	++	++	++	++	++	+
PA + Prednison	+	-	++	-	++	-
Antifibrinolytika	-	-	+	+	-	-
Extran	+	+	+	+	-	-
Immunosuppressive Subst.	-	+	-	-	-	-
Adjuvante Therapie (zusätzlich)	++	++	++	++	++	++

Legende:
 - wenig empfehlenswerte Medikation
 + mögliche Medikation
 ++ empfehlenswerte Medikation

E. LITERATUR

- 1 Alarcon-Segovia D., Ibanez G., Kershenovich D., Rojkind M.:
Treatment of scleroderma by modification of collagen metabolism
A double-blind trial with colchicine-placebo.
I. Rheumatol. 1A (1974) 97
- 2 Altmeyer P., Goerz G., Hammer H., Holzmann H., Krieg Th.,
Luderschmidt Chr., Meigel W.N., Mensing H.:
Spironolactone treatment in scleroderma - a double-blind
therapy study
(im Druck)
- 3 d'Angelo W.A.:
Progressive systemic sclerosis: Management.
Part I: Introduction and general commentary
Clin. Rheum. Dis. 5 (1979) 263
- 4 Asboe-Hansen G.:
Treatment of generalized scleroderma with inhibitors of
connective-tissue formation
Acta Derm. Vener. (Stockh.) 55 (1975) 461
- 5 Asboe-Hansen G.:
Treatment of generalized scleroderma: updated results
Acta Derm. Vener. (Stockh.) 59 (1979) 465
- 6 Asboe-Hansen G.:
Neue Entwicklungen der Pathologie, Pathophysiologie und
Therapie der systemischen Sklerodermie.
Hautarzt 31 (1980) 584
- 7 Atanasov V.:
Modern agents and methods for treatment of scleroderma
progressiva
Derm. i. Vener. (Sofia) 15 (1976) 1
- 8 Atanasov V.:
Clinical forms and course of scleroderma progressiva
Derm. i. Vener. (Sofia) 15 (1976) 29
- 9 Aufrere M.B., Benson H.:
Progesterone: an overview and recent advances
J. Pharm. Sci. 65 (1976) 783
- 10 Baethmann A., Land W., Koczorek K.R., Stass P., Brendel W.:
Immunosuppressive properties of corticosteroids.
Part I: Aldosterone as immunosuppressant in skin allografts
in rats
Europ. Surg. Res. 3 (1971) 40

- 11 Balda B.-R.:
Die Behandlung der diffusen (progressiven) Sklerodermie
Dtsch. med. Wschr. 97 (1972) 1876
- 12 Balda B.-R., Christophers E.:
Dextran-Therapie bei diffuser (progressiver) Sklerodermie.
Hautarzt 21 (1970) 131
- 13 Barnett A.J.: in
Scleroderma (Progressive Systemic Sclerosis)
Ch. C. Thomas, Springfield (1974)
- 14 Barnett A.J.:
The systemic involvement in scleroderma
Aust. J. Derm. 2 (1977) 659
- 15 Barnett A.J., Cauchi M.N., Hosking C.S., Sharp A.H.:
Some observations on the immunological status in scleroderma
Aust. N.Z. J. Med. 8 (1978) 622
- 16 Barnett A.J., Marks R.:
Norethisteron acetate in the treatment of scleroderma
Aust. J. Derm. 16 (1975) 45
- 17 Barnett A.J., Marks R.:
Salazopyrin in the treatment of scleroderma
Aust. J. Derm. 16 (1975) 55
- 18 Birk R.E.:
Treatment of systemic sclerosis
Mod. Treat. 3 (1966) 1287
- 19 Blumenkrantz N., Asboe-Hansen G.:
Cortisol effect on collagen biosynthesis in embryonic explants
and in vitro hydroxylation of protocollagen
Acta Endocrin. (Kobenh.) 83 (1976) 665
- 20 Bröll H., Tausch G., Eberl R.:
Zur Behandlung der interstitiellen Lungenfibrose mit
D-Penicillamin bei progressiver Sklerodermie
Wien. Klin. Wschr. 88 (1976) 292
- 21 Campbell P.M., Le Roy E.C.:
Pathogenesis of systemic sclerosis: a vascular hypothesis.
Sem. Arthrit. Rheum. 4 (1975) 351
- 22 Clements P.J., Furst D.E., Campion D.S.:
Muscle disease in progressive systemic sclerosis
Arthritis Rheum. 21 (1978) 62

- 23 Cohen S., Fisher R., Lipschutz W., Turner R., Myers A., Schumacher R.:
The pathogenesis of esophageal dysfunction in scleroderma and Raynaud's disease
J. Clin. Invest. 51 (1972) 2663
- 24 Corvol P., Nicaud A., Menard J., Freifeld M., Mahondeau J.:
Antiandrogenic effect of spironolactones: mechanism of action
Endocrin. 97 (1975) 52
- 25 Dabich L., Bookstein J.J., Zweifler A., Zarafonitis C.J.D.:
Digital arteries in patients with scleroderma
Arch. Intern. Med. 130 (1972) 708
- 26 Denk R.:
Haut und kardiovaskuläres System
Internist (Berlin) 15 (1974) 195
- 27 Dover N.:
Salazopyrin (Azulfidine^R) treatment in scleroderma.
Isr. J. Med. Sci. 7 (1971) 1301
- 28 Emmanuel G., Saroja D., Gopinathan K., Gharpure A., Stuckey J.:
Environmental factors and the diffusing capacity of the lungs in progressive systemic sclerosis
Chest 69 (1976) 304
- 29 Erbe W., Gürtler K.-F.:
Diagnostische Probleme bei einer Patientin mit progressiver Sklerodermie
Röntgenblätter 30 (1977) 106
- 30 Erbslöh F.:
Die Muskelentzündungen
Internist (Berlin) 13 (1972) 88
- 31 Fischer H.:
Lunge und Haut
Internist (Berlin) 15 (1974) 201
- 32 Fleischmayer R.:
The pathophysiology of scleroderma
Int. J. Derm. 16 (1977) 310
- 33 Fleischmayer R., Damiano V.:
Scleroderma and the subcutaneous tissue
Science 171 (1971) 1019

- 34 Fleischmayer R., Damiano V., Nechwich A.:
Alterations of subcutaneous tissue in systemic scleroderma
Arch. Derm. 105 (1972) 59
- 35 Frayha R.A.:
Colchicine therapy in scleroderma
Dermatologica 159 (1979) 78
- 36 Fries J.F.:
Physiologic studies in systemic sclerosis (scleroderma)
Arch. intern. Med. 123 (1969) 22
- 37 Fulghum D.D., Katz R.:
Penicillamine for scleroderma
Arch. Derm. 98 (1968) 51
- 38 Garrett J.M., Winkelmann R.K., Schlegel J.F., Code C.F.:
Esophageal deterioration in scleroderma
May Clin. Proc. 46 (1971) 92
- 39 Gertler W.:
Stammbetonte progressive Sklerodermie mit Muskelbeteiligung
Derm. Wschr. 154 (1968) 754
- 40 Giordano M.: in
La sclerosi sistemica progressiva
Luigi Pozzi (Roma) (1977) 123
- 41 Gottwald W., Benos J.:
Die neurologischen und psychiatrischen Syndrome der Sklerodermie
Fortschr. Neur. Psych. 42 (1974) 225
- 42 Guttadauria M., Diamond H., Kaplan D.:
Colchicine in the treatment of scleroderma
J. Rheum. 4 (1977) 272
- 43 Harris E.D., Krane S.M.:
Effects of colchicine on collagenase in cultures of rheumatoid synovium
Arthritis Rheum. 14 (1971) 669
- 44 Haustein U.-F.:
Das Gefäßsystem bei der progressiven Sklerodermie
Derm. Wschr. 162 (1976) 721
- 45 Hayes R.L., Rodnan G.P.:
The ultrastructure of skin in progressive systemic sclerosis (scleroderma)
Amer. J. Path. 63 (1971) 433

- 46 Herbai G., Blom B., Boström M.:
Treatment of progressive systemic sclerosis (scleroderma, PSS)
with a new drug influencing connective tissue
Acta Med. Scand. 201 (1977) 203
- 47 Herbert C.M., Jayson M.F.V., Lindberg K.A., Bailey A.I.:
Biosynthesis and maturation of skin collagen in scleroderma
and effect of D-Penicillamine
Lancet II (1974) 187
- 48 Holti G.:
The effect of intermittent low molecular weight dextran infusions
upon the digital circulation in systemic sclerosis
Brit. J. Derm. 77 (1965) 560
- 49 Holti G.:
Scleroderma -- Management in:
Winkelmann R.K. et al.: Systemic Sclerosis,
Current Research, Vol. II
MSS Information corporation (New York) (1974)
- 50 Holzmann H., Korting G.W.:
Die Behandlung der Sklerodermie
Dtsch. Med. Wschr. 36 (1968) 1721
- 51 Holzmann H., Korting G.W., Morsches B.:
Zur Therapie der Sklerodermie mit Gestagenen
Hautarzt 16 (1965) 456
- 52 Huriez C.:
Les sclerodermies
Arch. belg. Derm. 27 (1971) 369
- 53 Jablonska S.: in
Scleroderma and Pseudoscleroderma
Polish Medical Publishers, Warschau (1975)
- 54 Jablonska S., Chorzelski T.:
Immunologische Untersuchungen bei Sklerodermie
Allerg. Immunolog. 18 (1972) 187
- 55 Jablonska S., Rodnan G.P.:
Localized forms of scleroderma
Clin. Rheum. Dis. 5 (1979) 215
- 56 Jackson A., Slarin M.:
Progressive scleroderma and heart
Amer. Heart J. 47 (1954) 839

- 57 Jakobza D.:
Zum immunologischen Verhalten der progressiven Sklerodermie
Derm. Mschr. 162 (1976) 909
- 58 Kashiwasaki S., Hoshina H.:
A clinical and radiographic study on finger changes in
progressive systemic sclerosis
Connect. Tissue 8 (1976) 37
- 59 Koczorek K.-R.:
Dermatologisch-venerologisches Kolloquium über immun-
suppressive Therapie von Autoimmunerkrankungen
Med. Klin. 46 (1971) 1583
- 60 König G., Luderschmidt Chr., Hammer C., Adelman-Grill B.C.,
Braun-Falco O., Fruhmam g.:
Lung Involvement in Scleroderma
Chest 85 (1984) 318
- 61 Korting G.W.:
Wie ist der heutige Stand der Ätiologie und Therapie der
Sklerodermie? (Fragen aus der Praxis)
Dtsch. Med. Wschr. 24 (1981) 787
- 62 Korting G.W.:
Einige dermatologische Prolegomena zur Kollagenforschung der
Gegenwart
Hautarzt 27 (1976) 193
- 63 Korting G.W., Holzmann H.: in
Die Sklerodermie und ihr nahestehende Bindegewebsprobleme
Thieme Verlag Stuttgart (1967)
- 64 Korting G.W., Holzmann H.:
Gestagenbehandlung der Sklerodermie
Aesthet. Med. 16 (1967b) 291
- 65 Korting G.W., Holzmann H.:
Entwicklungslinien der Sklerodermie-Forschung der Gegenwart
Ergebn. med. Kinderheilk. 24 (1966) 1
- 66 Krause W.:
Endokrine Verlaufsbeobachtung bei einem Patienten mit
Scleroderma diffusa
Hautarzt 31 (1980) 47
- 67 Kreysel H.W.:
Röntgenologische Verlaufsbeobachtungen am Thorax bei
progressiver Sklerodermie
Fortschr. Röntgenstr. 126 (1977) 97

- 68 Kreysel H.W., Blonck-Kranold D., Osborn H., Kimming J.:
Der Kollagenstoffwechsel bei der progressiven Sklerodermie
und Dermatomyositis
Hautarzt 27 (1976) 226
- 69 Kristensen J.K.:
Local regulation of digital blood flow in generalized scleroderma
J. Invest. Derm. 72 (1979) 235
- 70 Leisner B., Luderschmidt C., Krieg T., Wirsching R.,
Hundecker K., Fink U.:
Esophagus Function Scintigraphy (EFS) in Scleroderma
Arch. Derm. Res. 270 (1981) 223
- 71 Leonhardt H.: in
Histologie; Zytologie und Mikroanatomie des Menschen
Thieme Verlag Stuttgart (1977) 99
- 72 Luderschmidt Chr., Kaulertz I., König G., Leisner B.:
Progressive systemische Sklerodermie
Dtsch. Med. Wschr. 37 (1984) 1389
- 73 Luderschmidt Chr.:
Behandlung der Sklerodermie mit Spironolakton
Hautarzt 31 (1980) 571
- 74 Mahrle G., Hermann W.P., Steigleder G.K.:
Hyaluronidase-Behandlung der progressiven Sklerodermie
Hautarzt 23 (1972) 305
- 75 Meffert H., Lemke U., Meffert B., Sönnichsen N.:
Wiedererwärmung, Wärmeleitfähigkeit und Durchblutung der
Haut bei Gesunden und Sklerodermiekranken
Derm. Mschr. 160 (1974) 282
- 76 Mellstedt H., Fagrell B., Holm G., Bjorkholm M.:
Penicillamine treatment in systemic sclerosis (scleroderma)
Scand. J. Rheum. 6 (1977) 92
- 77 Mensing H., Meigel W.:
Cyclofeniltherapie der progressiven Sklerodermie
Hautarzt 32 (1981) 425
- 78 Meyers D.:
Treatment of scleroderma
Med. J. Aust. 1 (1977) 887
- 79 Meurer M., Luderschmidt Chr.:
Antikörper bei Kollagenosen und Sklerodermie
Hautarzt 34 (1983) 235

- 80 Michalowski R., Kozak S.:
Heparin bei diffuser Sklerodermie
Derm. Mschr. 165 (1979) 833
- 81 Mihailov G., Vlasov V.:
Visceral lesions in systemic scleroderma
Derm. i. Vener. (Sofia) 15 (1976) 34
- 82 Mitnick P.D., Feig P.U.:
Control of hypertension and reversal of renal failure in
scleroderma
New Engl. J. Med. 299 (1978) 871
- 83 Nimni M.E.:
Collagen defect induced by DPA
Nature (London) 240 (1972) 220
- 84 Nimni M.E.:
A defect in the intramolecular and intermolecular crosslinking
of collagen caused by penicillamine
J. Biol. Chem. 234 (1968) 1457
- 85 Norton W.L., Nardo J.M.:
Vascular disease in progressive systemic sclerosis (scleroderma)
Ann. Intern. Med. 73 (1970) 317
- 86 O'Leary P.A., Montgomery H.:
Dermatohistopathology of various types of scleroderma
Arch. Derm. 75 (1957) 78
- 87 Oliver J.A., Cannon P.J.:
The kidney in scleroderma
Nephron 18 (1977) 141
- 88 Petrova I.L., Shakhnes I.E.:
Experience of scleroderma treatment with piasclidine
Vestn. Derm. Vener. (Moskau) 10 (1979) 46
- 89 Pokieser H., Meixner M., Czembirek H.:
Röntgenbefunde im Rahmen der Sklerodermie
Med. Welt 22 (1971) 883
- 90 Privat Y., Témime P., Pétrier L., Apter G., Bonerandi J.-J.,
Chandou J.-D., Lafon S.:
Acroscélrose systémique. Manifestations vasculaires et
digestives majeures.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 82 (1975) 79

- 91 Puissant A., Roujeau J., Modigliani R.:
Les symptômes digestifs de la sclérodermie
Ann. Derm. Vener. 105 (1978) 715
- 92 Qadripur S.-A., Bosse K.:
Zur Therapie der progressiven Sklerodermie mit D-Penicillamin
Aktuelle Derm. 1 (1975) 229
- 93 Ricken D.F.:
Progressive Sklerodermie und Dermatomyositis
Verhdlg. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83 (1977) 751
- 94 Rieger H., Leye A., Schmid-Schönbein H., Schoob W.,
Schneider R., Maloth H.:
Isovolämische Hämodilution bei peripherer arterieller Verschluss-
krankheit. Konzepte, Methoden und vorläufige Ergebnisse.
In: Diabetische Angiopathien
hrsg. von Alexander K., Cachovan M., Witzstock .
(Baden-Baden, New York) (1977) 354
- 95 Ritz E.:
Nierenbeteiligung bei Sklerodermie
Dtsch. Med. Wschr. 106 (1981) 23
- 96 Rose L.I., Underwood R.H., Newmark S.R., Kisch E.S.,
Williams G.H.:
Pathophysiology of spironolactone - induced gynaecomastia
Ann. Int. Med. 87 (1977) 398
- 97 Rowell N.R.:
The prognosis of systemic sclerosis
Brit. J. Derm. 95 (1976) 57
- 98 Rowell N.R.:
Systemic sclerosis
Brit. med. J. I (1968) 514
- 99 Ryckmanns F., Konz B.:
Disseminierte zirkumskripte Sklerodermie und diffuse Sklero-
dermie vom Typ der Akrosklerodermie
Hautarzt 31 (1980) 86
- 100 Sackner M.A.: in
Scleroderma
Grune and Stratton (New York, London) (1966) 15
- 101 Sackner M.A., Heinz E.R., Steinberg A.J.:
The heart in scleroderma
Amer. J. Card. 17 (1966) 542

- 102 Saporta L.:
Sclérodermies Généralisées
Rev. Prat. 25 (1975) 1937
- 103 Schönthal H.:
Systemerkrankungen -- zur progressiven Sklerodermie
Therapiewoche 19 (1969) 164
- 104 Sellei J.:
Die Akrosklerosis und deren Symptomenkomplex nebst neueren
Untersuchungen bei Sklerodermie
Arch. Derm. 163 (1971) 343
- 105 Siegenthaler W., Leuteregger H., Siegenthaler G., Medici T.:
Lungenbeteiligung bei Kollagenkrankheiten
Med. Klin. 70 (1975) 1801
- 106 Sönnichsen N.:
Therapeutische Möglichkeiten bei chronischer Bindegewebs-
erkrankung im ambulanten und stationären Bereich
Derm. Wschr. 153 (1967) 1417
- 107 Sönnichsen N., Friedrich C., Barthelmes H., Meffert H.,
Schulze P.:
Ergebnisse immunologischer Untersuchungen bei der Sklero-
dermie und ihre Bedeutung für Diagnostik und Therapie
Dtsch. Gesundh.-Wes. 32 (1977) 839
- 108 Stava Z., Kvikova M.:
Salazopyrin in the treatment of scleroderma
Brit. J. Derm. 96 (1977) 541
- 109 Steen V.D., Medsger T.A., Rodnan G.P.:
D-Penicillamin therapy in progressive systemic sclerosis
(scleroderma).
Ann. intern. Med. 97 (1982) 652
- 110 Steigerwald J.C.:
Progressive systemic sclerosis: Management.
Part III: Immunosuppressive agents
Clin. Rheum. Dis. 5 (1979) 289
- 111 Thies W., Misgeld V.:
Sklerosen in:
Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Band III/3
hrsg. von Judassohn J.
Springer Verlag (Berlin) (1975) 630
- 112 Trell E., Lindström C.:
Pulmonary hypertension in systemic sclerosis
Ann. Rheum. Dis. 30 (1971) 390

- 113 Tuffanelli D.:
Management of scleroderma ~ in:
Delbarre F.:
La Sclerocermie -- Scleroderma
Masson et Cie. (Paris) (1972) 291
- 114 Tuffanelli D.L., Winkelmann R.K.:
Systemic scleroderma. A clinical study of 727 cases
Arch. Derm. 84 (1961) 359
- 115 Uitto J.:
Effect of DPA on collagen-biosynthesis in organ culture
Biochem. biophys. Acta 194 (1969) 498
- 116 Weber L., Luderschmidt C., Kirsch E., Fleischmayer R.,
Krieg T.:
Collagensynthesis in the pathophysiology of scleroderma
Arch. Derm. Res. 267 (1980) 195
- 117 Weihsrauch T.R., Korting G.W., Ewe K., Vogt G.:
Oesophagusfunktionsstörungen und deren Pathogenese bei
progressiver Sklerodermie
Klin. Wschr. 56 (1978) 963
- 118 Weihsrauch T.R., Ewe K., Weis H., Korting G.W.:
Manometrische Untersuchungen zur Ösophagusbeteiligung bei
progressiver Sklerodermie
Arch. Derm. Res. 254 (1975) 29
- 119 Winkelmann R.K.:
Pathogenesis and staging of scleroderma
Acta Derm. Vener. (Stockh.) 56 (1976) 83
- 120 Winkelmann R.K., Kierland R.R., Perry H.O., Müller S.A.,
Sams M.W.: in
Systemic Sclerosis, Current Research Volume I and II
MSS Information corporation (New York) (1974)
- 121 Young R.H., Mark G.J.:
Pulmonary vascular changes in scleroderma
Am. J. Med. 64 (1974) 998
- 122 Zimmermann B.K., Balda B.-R.:
Untersuchungen über die Löslichkeit von Hautkollagen bei
Sklerodermie und den Effekt von D-Penicillamin
Arch. Derm. Res. 243 (1972) 357

LEBENS LAUF

20.10.1955	Geburt als Sohn von Dr. Friedrich Hosemann und Christiane Hosemann, geb. Beinhoff, in Bremen
Ostern 1963	Einschulung in die 1. Grundschulklasse
Ostern 1967	Schulwechsel zum Gymnasium Nordhorn
06.05.1975	Abitur am Gymnasium Nordhorn
Mai 1975 - Oktober 1977	Wehrdienstverweigerung und Zivildienst
Oktober 1977	Aufnahme des Medizinstudiums an der Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
April 1978	Wechsel zur Justus-Liebig-Universität Gießen
August 1979	Ablegen der Ärztlichen Vorprüfung
Oktober 1980	Wechsel an die Ludwig-Maximilians-Universität München
April 1984	Ablegen der Ärztlichen Prüfung und Erteilung der Approbation
November 1984	Beginn der Arbeit als wissenschaftliche Hilfskraft an der Chirurgischen Klinik Innenstadt der Universität München

